



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

# **TESIS DOCTORAL**

*“Sepsis grave o shock séptico por infección intraabdominal quirúrgica:  
epidemiología, evolución y factores pronósticos relacionados con el  
momento quirúrgico y la antibioterapia precoz”*

**Yael Corcía Palomo**  
**Sevilla, 2015**

---



Tesis Doctoral presentada por la Licenciada en Medicina

**Yael Corcía Palomo**

para optar al grado de Doctora

**Directores de Tesis:**

Dr. JOSÉ GARNACHO MONTERO

UGC Medicina Intensiva

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Profesor Dr. JESÚS LOSCERTALES ABRIL

Catedrático de Cirugía

de la Universidad de Sevilla

**Tutor de Tesis:**

Dr. MIGUEL CONGREGADO LOSCERTALES

Servicio de Cirugía Torácica

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla





JESÚS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, JOSÉ GARNACHO MONTERO, DOCTOR EN MEDICINA Y MIGUEL CONGREGADO LOSCERTALES, DOCTOR EN MEDICINA

CERTIFICAN:

Que el trabajo de Investigación Clínica titulado “*Sepsis grave o shock séptico por infección intraabdominal quirúrgica: epidemiología, evolución y factores pronósticos relacionados con el momento quirúrgico y la antibioterapia precoz*” que presenta la Licenciada **D<sup>a</sup> Yael Corcía Palomo** para optar con él al Grado de Doctora, ha sido dirigido por nosotros y reúne todos los requisitos exigibles para ello.

Y para que conste, firmamos el presente Certificado en Sevilla, a 12 de Octubre de 2015.

Prof. Dr. Jesús Loscertales Abril

Dr. José Garnacho Montero

Dr. Miguel Congregado Loscertales

*A mi familia entera*

*“Trata de ver un maestro en todo aquel que entre en tu vida”*

**Wayne Walter Dyer**

## AGRADECIMIENTOS

*No quiero extenderme en agradecimientos, los que me conocen saben que me cuesta la narrativa.*

*Muchas gracias Pepe. Me has enseñado bastante más de lo que crees, y aunque pienses que al final hago lo que yo quiero, te escucho y mucho. Me has enseñado a escribir, a estructurar. A pensar. Nunca olvido a quien me enseña algo.*

*Gracias Jesús. Por tu cercanía. Por mirar en mi caos y sacar luz. Por insistir. Por tener razón.*

*Gracias Miguel, por tu disposición y ayuda, por tu sonrisa y buen humor. Por mostrarme cómo.*

*Gracias Antonio. Por enseñarme con paciencia. Por tu tiempo a cualquier hora. Has despertado mi curiosidad por un tema apasionante. Me he propuesto ahondar más en el mundo de la estadística.*

*Gracias Luis. Por ser y estar. Por ayudarme. Por aguantarme. Pero sobre todo, por quererme.*

*Gracias mamá y papá. Me habéis enseñado valores fundamentales de la vida, el trabajo, la constancia, el esfuerzo, el sacrificio. El querer es poder. La realidad de las cosas, y la relatividad de muchas. Gracias por ser tan pesados.*

*Gracias Paula y Alejandra, por el tiempo que os he robado. Ya se acabó princesa.*

*Gracias Amelia y Andrés. Por vuestro cariño. Por la logística y los kilómetros. Por dejarme dormir.*

*Gracias Sandra, María y Benita. Por vuestras letras de ánimo. Por tanta disposición. Por los “perros viejos” y esas risas.*

*Y a todos aquellos a los que, sin saberlo, he dejado un poco de lado los últimos tiempos...*



---

## ÍNDICE GENERAL

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>18</b>
1. Definición de infección intraabdominal	20
2. Sepsis, sepsis grave y shock séptico	20
3. Patogenia de la infección intraabdominal	21
3.A. Peritonitis	21
3.A.1. Peritonitis primaria o espontánea	21
3.A.2. Peritonitis secundaria	22
3.A.3. Peritonitis terciaria	23
3.B. Abscesos intraabdominales	23
3.B.1. Abscesos intraperitoneales	23
3.B.2. Abscesos retroperitoneales	24
4. Microbiología	24
4.A. Peritonitis primarias	25
4.B. Peritonitis secundarias	26
4.C. Peritonitis terciarias	27
4.D. Abscesos viscerales	27
5. Origen comunitario <i>versus</i> nosocomial de las infecciones intraabdominales	28
6. Clínica de presentación	29
7. Diagnóstico	30
7.A. Diagnóstico de laboratorio	31
7.B. Diagnóstico por imagen	31
7.C. Diagnóstico microbiológico	32
8. Tratamiento	33
8.A. Tratamiento de soporte	33
8.B. Tratamiento antibiótico	33

8.C. Control del foco infeccioso	36
9. Control del foco como factor de riesgo de mala evolución	37
10. Importancia de la adecuación del tratamiento antibiótico empírico	38
11. Microorganismos multirresistentes	39
11.A. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido	40
11. B. <i>Enterococcus</i> spp.	41
11.C. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42
11.D. <i>Candida</i> spp.	43
11.E. Otros	45
11.E.1. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistentes	45
11.E.2. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	46
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>48</b>
1. Objetivo principal	49
2. Objetivos secundarios	49
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>51</b>
1. Hospital	52
2. Comité Ético	52
3. Pacientes	53
3.A. Criterios de inclusión	53
3.B. Criterios de exclusión	53
4. Plan de trabajo	53
5. Variables del estudio	54
6. Manejo clínico de los pacientes	57
7. Análisis realizados	57

8. Definiciones	58
8.A. <i>Diabetes mellitus</i>	58
8.B. Insuficiencia cardíaca	58
8.C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	59
8.D. Insuficiencia renal crónica	59
8.E. Inmunosupresión	59
8.F. Cirrosis hepática	60
8.G. Neumonía asociada a ventilación mecánica	60
8.H. Bacteriemia primaria	60
8.I. Bacteriemia relacionada con catéter	60
8.J. Antibioterapia empírica adecuada	60
8.K. Microorganismos multirresistentes	61
9. Análisis estadístico	62
9.A. Análisis univariante	62
9.B. Análisis bivariante	62
9.C. Análisis multivariante	62
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>65</b>
1. Descripción de la población	66
1.A. Características generales del grupo de estudio	66
1.B. Microbiología general de la población	67
1.B.1. Aislamientos microbiológicos en hemocultivos	67
1.B.2. Aislamientos microbiológicos en líquido peritoneal	69
1.C. Origen comunitario <i>versus</i> nosocomial de la infección. Diferencias entre ambas cohortes	70
1.C.1. Diferencias generales	70
1.C.2. Diferencias microbiológicas según origen comunitario <i>versus</i> nosocomial	71

1.C.2.a. Hemocultivos	71
1.C.2.b. Líquido peritoneal	72
1.C.2.c. Microorganismos multirresistentes	72
1.D. Infecciones nosocomiales durante la estancia en la UCI	73
1.E. Reintervenciones quirúrgicas	73
2. Factores pronósticos	74
2.A. Análisis bivalente de mortalidad de los pacientes con infecciones intraabdominales	74
2.B. Análisis multivalente de los pacientes con infecciones intraabdominales	75
3. Análisis de los pacientes que presentaron peritonitis secundarias	76
3.A. Características generales de las peritonitis secundarias a perforación de víscera hueca	76
3.B. Diferencias entre origen comunitario <i>versus</i> nosocomial de los pacientes con peritonitis secundaria	77
3.C. Análisis bivalente de mortalidad de los pacientes con peritonitis secundaria.	78
3.D. Análisis multivalente de los pacientes con peritonitis secundaria	79
3.E. Análisis de tiempos prequirúrgicos	79
3.E.1. Análisis de pacientes con perforaciones primarias de esófago, estómago y duodeno	80
3.E.2. Análisis de pacientes con perforaciones primarias de intestino delgado y grueso	80
3.E.3. Análisis de pacientes con apendicitis aguda perforada	81
3.E.4. Análisis de pacientes con colecistitis agudas perforadas	81
3.E.5. Análisis de pacientes con dehiscencias de sutura a cualquier nivel del tracto digestivo	81
4. Factores asociados a la antibioterapia empírica inadecuada	82



4.A. Antibioterapia empírica al ingreso en UCI	82
4.B. Antibioterapia administrada antes del ingreso en UCI	82
4.C. Factores asociados a la administración de antibioterapia inadecuada al ingreso en UCI	84
5. Factores de riesgo de aislamiento de patógenos multirresistentes	84
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>87</b>
1. Microbiología	89
2. Origen anatómico de la infección	93
2.A. Perforaciones del tracto superior	93
2.B. Perforaciones de intestinos delgado y grueso	93
2.C. Apendicitis	94
2.D. Colecistitis	95
2.E. Dehiscencias de sutura	95
3. Control del foco	96
4. Antibioterapia empírica inadecuada.	102
5. Control del foco asociado a antibioterapia empírica adecuada	105
6. Papel de los microorganismos multirresistentes	106
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>110</b>
<b>VII. TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>114</b>
<b>TABLAS</b>	
Tabla 1: Variables clínicas y analíticas asociadas al shock séptico	115

Tabla 2: Escala de APACHE II	116
Tabla 3: Escala de SOFA	117
Tabla 4: Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de la IIA en el Hospital Virgen del Rocío, 2010	118
Tabla 5: Dosis recomendadas de antibioterapia empírica	119
Tabla 6: Características basales de los pacientes con infecciones intraabdominales	120
Tabla 7: Aislamientos microbiológicos en los hemocultivos al ingreso en UCI	123
Tabla 8: Hemocultivos polimicrobianos	124
Tabla 9: Patógenos multirresistentes en hemocultivos según diagnósticos	125
Tabla 10: Relación de aislamiento de patógenos multirresistentes y <i>Enterococcus</i> spp. en hemocultivos con mortalidad	126
Tabla 11: Microorganismos aislados en líquido peritoneal	127
Tabla 12: Especies aisladas en líquido peritoneal	128
Tabla 13: Lugar de aislamiento de microorganismos aislados más relevantes en muestras peritoneales	130
Tabla 14: Patógenos multirresistentes totales en líquido peritoneal	131
Tabla 15: Aislamiento de <i>Enterococcus</i> spp. en líquido peritoneal	132
Tabla 16: Características basales según el origen comunitario <i>versus</i> nosocomial	133
Tabla 17: Mortalidad hospitalaria por patologías según origen nosocomial <i>versus</i> comunitario	135
Tabla 18: Aislamientos en hemocultivos. Diferencias entre origen comunitario <i>versus</i> nosocomial. $p=0,402$	136
Tabla 19: Aislamientos en líquido peritoneal. Diferencias entre origen comunitario <i>versus</i> nosocomial. $p=0,042$	137
Tabla 20: Aislamiento de microorganismos multirresistentes en hemocultivo y/o peritoneo. Diferencias entre origen comunitario <i>versus</i> nosocomial. $p=0,017$	138
Tabla 21: Tipos de microorganismos multirresistentes aislados en sangre y/o líquido peritoneal según origen comunitario <i>versus</i> nosocomial	139
Tabla 22: Desarrollo de infecciones nosocomiales en la UCI	140

Tabla 23: Factores de riesgo para desarrollo de infecciones nosocomiales	141
Tabla 24: Reintervención quirúrgica en UCI	143
Tabla 25: Análisis bivalente de mortalidad de los pacientes con infecciones intraabdominales	145
Tabla 26: Análisis multivariante de los pacientes con infecciones intraabdominales (n=281)	147
Tabla 27: Características basales de los pacientes con peritonitis secundaria	148
Tabla 28: Diferencias entre pacientes con peritonitis secundaria según el origen comunitario <i>versus</i> nosocomial	151
Tabla 29. Análisis bivalente de mortalidad de los pacientes con peritonitis secundaria	153
Tabla 30: Análisis multivariante de los pacientes con peritonitis secundaria (n=210)	156
Tabla 31: Pacientes con perforaciones de tracto superior	157
Tabla 32: Perforaciones de intestino delgado y grueso	158
Tabla 33: Apendicitis agudas perforadas	159
Tabla 34: Colecistitis agudas perforadas	160
Tabla 35: Dehiscencias de sutura a todos los niveles	161
Tabla 36: Duración del tratamiento antibiótico previo a ingreso en UCI	162
Tabla 37: Antibioterapia empírica adecuada <i>versus</i> no adecuada en las primeras 24 horas de UCI	163
Tabla 38: Microorganismos multirresistentes aislados en muestras de sangre y/o de líquido peritoneal	165
Tabla 39: Factores de riesgo para aislamiento de patógenos multirresistentes u hongos en sangre y/o líquido peritoneal	166
Tabla 40: Análisis multivariante de factores de riesgo asociados al aislamiento de gérmenes multirresistentes	167
Tabla 41: Aislamiento de gérmenes grampositivos multirresistentes en sangre y/o líquido peritoneal	168

**FIGURAS**

Figura 1: Radiografía de tórax: elevación de las cúpulas diafragmáticas por neumoperitoneo	169
Figura 2: TAC abdominal: neumoperitoneo	170
Figura 3: TAC abdominal: absceso hepático	171
Figura 4: Diagnósticos y mortalidad	172
Figura 5: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier (n=281)	173
Figura 6: Origen Comunitario <i>versus</i> nosocomial según la localización anatómica	174
Figura 7: Origen Comunitario <i>versus</i> nosocomial según los diagnósticos	175
Figura 8: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier (n=210)	176
Figura 9: Antibioterapia empírica al ingreso en la UCI	177
Figura 10: Asociaciones farmacológicas de Piperacilina-Tazobactam y monoterapia	178
Figura 11: Asociaciones farmacológicas de Carbapenemes y monoterapia	179
Figura 12: Antibioterapia empírica en función del origen comunitario <i>versus</i> nosocomial	180
Figura 13: Número de antibióticos administrados previamente a los pacientes	181

**VIII. BIBLIOGRAFÍA****183**



# **I. INTRODUCCIÓN**

La infección intraabdominal (IIA) continúa siendo un importante problema de salud en el siglo XXI debido a su elevada frecuencia de presentación y a su alta mortalidad especialmente en aquellos casos que desarrollan sepsis grave o shock séptico y que habitualmente requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Uno de cada cuatro casos de sepsis grave o shock séptico que ingresa en la UCI está producido por una IIA. Tras el foco pulmonar constituye la causa más frecuente de ingreso en las UCIs por sepsis(1;2).

El estudio CIAO (*Complicated intra-abdominal infections*)(3), multicéntrico europeo observacional publicado en 2012 que recoge más de 2000 pacientes con IIAs complicadas, muestra una mortalidad general del 7,7%. Sin embargo, al analizar el subgrupo de pacientes que ingresan en el hospital en situación de sepsis grave o shock séptico, la mortalidad aumenta a un 32,4%, y más aún (42,3%) si esta situación de gravedad continúa en el postoperatorio inmediato.

Entre las IIAs que ingresan en las UCIs en situación de shock séptico, la causa más frecuente está constituida por la peritonitis secundaria a la perforación intestinal(2). Estas peritonitis igualmente presentan una alta gravedad y mortalidad asociada, mayor del 20% en algunas series(4), pudiendo llegar a un 55% de mortalidad a los 28 días(5). Un reciente estudio multicéntrico europeo muestra una mortalidad hospitalaria del 28,7% entre más de 900 casos de peritonitis secundaria ingresados en la UCI(6).

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, medidas de soporte y de disponer de potentes antibióticos, la mortalidad de la IIA que desarrolla shock séptico sigue siendo muy elevada, como vemos. Además, suelen originar estancias prolongadas tanto en la UCI como en el hospital, con un alto consumo de recursos diagnósticos y terapéuticos con el consiguiente costo para el sistema sanitario(5). El trabajo de Adrie, multicéntrico francés que incluyó a más de 1600 pacientes, mostró que los costos eran superiores en pacientes con sepsis grave secundaria a neumonías,

peritonitis e infecciones nosocomiales, llegando a triplicarse si se adquirían en una UCI(7).

### **1. Definición de infección intraabdominal**

La cavidad peritoneal está cubierta por el peritoneo parietal, una cubierta mesotelial que pasa a llamarse peritoneo visceral a partir de los lugares donde se refleja para cubrir las vísceras abdominales. Normalmente es estéril.

El término de IIA se refiere al proceso infeccioso que bien afecta a la pared de las vísceras huecas o progresa más allá de sus límites, alcanzando el compartimento peritoneal(8).

Las IIAs engloban un amplio y diverso grupo de procesos intra y/o retroperitoneales que incluyen infecciones no complicadas, en las que el proceso infeccioso se limita al órgano o tejido de origen (apendicitis, diverticulitis, colecistitis...), y complicadas, cuando la infección se extiende y afecta al peritoneo desencadenando cuadros generales, como las peritonitis difusas, o localizados, como los abscesos intraabdominales.

### **2. Sepsis, sepsis grave y shock séptico**

La sepsis se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de la misma(9) .

La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por la infección o por la hipoperfusión tisular.



El shock séptico se define como la hipotensión inducida por la sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por la sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria (Tabla 1)(10).

### **3. Patogenia de la infección intraabdominal**

Las principales causas de IIA son la peritonitis y los abscesos intraabdominales.

#### **3.A. Peritonitis**

La peritonitis constituye una compleja reacción en el peritoneo y en sus estructuras histológicas, debido a bacterias, virus, hongos o estímulos químicos. La respuesta inflamatoria secundaria puede ser local, regional o sistémica. El líquido peritoneal presenta secundariamente una alta concentración de citoquinas anti y proinflamatorias (IL-1,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6, IL-10, e  $\text{IFN}\gamma$ )(11), aunque sin una correlación con los niveles de citoquinas plasmáticas. Esto lleva a pensar, según este estudio de Riche, a que las citoquinas elevan su concentración en plasma sólo tras saturarse los tejidos en el compartimento abdominal.

Se diferencian tres tipos de peritonitis, atendiendo a su patogenia (12):

##### **3.A.1. Peritonitis primaria o espontánea**

La peritonitis primaria o espontánea se define como la infección peritoneal, generalmente monomicrobiana, en la que no se ha documentado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal. Constituye sólo el 1% de los casos de peritonitis (13). Es una infección difusa.

La forma más frecuente es la peritonitis espontánea asociada a la enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), seguida de la infección en pacientes tratados con diálisis peritoneal. También puede suceder en pacientes con síndrome nefrótico o lupus eritematoso sistémico.

### 3.A.2. Peritonitis secundaria

La peritonitis secundaria se trata de una respuesta inflamatoria o supurada del peritoneo a una agresión directa. Se produce tras una complicación intraabdominal, como la perforación de una víscera hueca, la rotura de un absceso o por contaminación quirúrgica o traumática. La bilis o la orina, aunque son estériles y poco irritantes, cuando se infectan resultan muy tóxicas al extravasarse.

Las peritonitis secundarias generalizadas constituyen una de las emergencias quirúrgicas más frecuentes en la práctica diaria. Descrita clínicamente por Hipócrates(14), es actualmente la causa principal de ingreso en las UCIs quirúrgicas, dado que el 70% de ellas desarrollan formas severas de sepsis grave o shock séptico(15).

La causa más frecuente de peritonitis no postoperatorias es la perforación de colon (incluyendo apéndice cecal) seguido de la perforación de estómago-duodeno, intestino delgado y vía biliar(16).

Las peritonitis secundarias pueden diferenciarse en peritonitis secundarias adquiridas en la comunidad (aproximadamente un 70%) y en peritonitis postoperatorias o nosocomiales (sobre un 30%), que podría considerarse como una variedad donde lo que más frecuentemente se produce es una dehiscencia de una

anastomosis entre vísceras. Estas peritonitis requieren una corrección quirúrgica, a diferencia de las peritonitis terciarias(17).

Como ya se ha comentado, la peritonitis secundaria presenta una alta morbilidad y mortalidad. El APACHE II es el mayor índice de gravedad estudiado en las peritonitis, y ha demostrado ser igual o superior a *scores* más específicos de peritonitis, como el Mannheim Peritonitis Index (MPI) o el Peritonitis Index of Altona II (PIA II) (18). El APACHE II no incluye datos microbiológicos(19).

### 3.A.3. Peritonitis terciaria

La peritonitis terciaria aparece en pacientes postoperados tras una peritonitis secundaria que no responden al tratamiento y que están en situación de sepsis, sepsis grave, o shock séptico con fallo multiorgánico. Por tanto, son IIAs persistentes sin un foco tratable desde el punto de vista quirúrgico(20).

Los patógenos implicados son diferentes a los que producen las peritonitis secundarias de la comunidad, aunque son similares a los que producen peritonitis postoperatorias(21).

### 3.B. Abscesos intraabdominales

Los abscesos intraabdominales se forman debido a la adecuada respuesta del huésped inmunocompetente, contrariamente a lo que ocurre en el paciente con peritonitis terciaria, en la que la IIA está mal localizada. Se clasifican en abscesos intraperitoneales y abscesos retroperitoneales.

#### 3.B.1. Abscesos intraperitoneales

Los abscesos intraperitoneales pueden desarrollarse junto a un foco de infección, o bien tras una contaminación externa. Se define como absceso intraperitoneal la colección bien delimitada de secreción purulenta aislada del resto de la cavidad peritoneal por adherencias inflamatorias, asas intestinales y mesenterio, epiplón mayor u otras vísceras abdominales. Con frecuencia se forman en la fase final de una peritonitis y pueden localizarse en cualquier lugar de la cavidad. Los gérmenes anaerobios adquieren aquí un importante papel.

El absceso hepático piógeno se forma como extensión de un proceso infeccioso a nivel biliar (colecistitis, absceso vesicular, colangitis o pyleflebitis), por contigüidad desde el colon (diverticulitis, o neoplasia de colon abscesificada son las causas más comunes), postraumático o por vía hematógena(22). Los abscesos esplénicos son lesiones mucho menos comunes y suelen aparecer en pacientes con endocarditis bacterianas, hemoglobinopatías, traumatismos o en pacientes con drogadicción por vía venosa. Habitualmente se desarrollan múltiples abscesos pequeños por diseminación hematógena.

### 3.B.2. Abscesos retroperitoneales

Los abscesos retroperitoneales son menos frecuentes, y se originan a partir de un foco infeccioso en una estructura adyacente.

Los abscesos pancreáticos se desarrollan en la evolución de una pancreatitis necro-hemorrágica grave.

## 4. Microbiología

Las IIAs comprenden un amplio grupo de procesos producidos, en su gran mayoría, por microorganismos de la flora intestinal. De este modo, suelen ser infecciones polimicrobianas donde participan bacterias aerobias (bacilos gramnegativos como *E. coli* y cocos grampositivos) y anaerobias (sobre todo *B. fragilis*)(23).

Existen diferencias etiológicas dependiendo de la localización de la lesión del tubo digestivo(24):

El estómago y el intestino delgado proximal, en condiciones normales, poseen un pH muy ácido por la secreción de las enzimas digestivas, y su microbiota normal está compuesta fundamentalmente por flora salival: *Lactobacillus* spp, *Streptococcus* spp. y *Candida* spp., teniendo una baja carga de microorganismos que oscila entre  $10^3$  a  $10^5$  por mililitro.

Conforme el intestino delgado avanza, el pH asciende y aumenta la carga de bacteria, modificándose la flora con aparición especialmente de enterobacterias, *Enterococcus* spp y anaerobios, sobre todo *B. fragilis*.

En el intestino grueso los microorganismos de la microbiota alcanzan concentraciones de  $10^7$  a  $10^9$  bacterias por mL, llegando al máximo en el recto con  $10^{11}$  bacterias por mL donde es mayor la población de anaerobios estrictos: *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp entre los bacilos gramnegativos, y diferentes cocos y bacilos grampositivos (*Veillonella* spp especialmente entre los cocos; *Bifidobacterium* spp, *Bacillus* spp, *Lactobacillus* spp y *Clostridium* spp entre los bacilos). También están presentes los aerobios facultativos, como enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp y *Proteus* spp) y *Enterococcus* spp.

La vía biliar es normalmente estéril, aunque se puede colonizar por enterobacterias, *Enterococcus* spp, *P. aeruginosa*, *Bacteroides* spp, o *Clostridium* spp en pacientes con litiasis biliar, obstrucción del colédoco y/o anastomosis biliointestinales.

#### 4.A. Peritonitis primarias

En el caso de la peritonitis primaria del paciente cirrótico, los patógenos más frecuentemente aislados son las enterobacterias, en particular *E. coli*. Otras bacterias pueden también ser responsables de este cuadro: *Klebsiella* spp, *S. pneumoniae* (segundo agente etiológico en varias series), *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* spp. (25).

Un tipo especial de peritonitis primaria es el asociado a los catéteres de diálisis peritoneal. Se produce por contaminación del catéter y los patógenos más frecuentemente implicados son *Staphylococcus* spp. coagulasa negativos y *S. aureus*, siendo poco común el aislamiento de enterobacterias.

#### 4.B. Peritonitis secundarias

En general la produce una flora polimicrobiana mixta aerobia y anaerobia, con predominio de enterobacterias, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus* spp, y *Streptococcus* spp.

Los gérmenes aerobios más frecuentemente aislados son las enterobacterias con *Escherichia coli* a la cabeza (25-30%), seguido a distancia de *Klebsiella* spp(21). Si bien hasta hace poco tiempo, las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) causaban casi exclusivamente infecciones nosocomiales, se ha constatado en diversos países incluido España un incremento de infecciones de origen comunitario producidas por *E. coli* con expresión de estas betalactamasas, especialmente las del tipo CTX(26).

Entre los grampositivos, el germen más frecuente es el enterococo, entre ellos el *E. faecalis* y *E. faecium* (27;28).

Las especies anaerobias que más se recuperan en clínica son *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides thetaiotaomicron*, destacando el primero de ellos por ser el más

frecuentemente aislado y por presentar un alto porcentaje de cepas resistentes a diversos antibióticos anaerobias, como la Clindamicina y la Cefoxitina(29).

#### 4.C. Peritonitis terciarias

Están causadas por flora hospitalaria incluyendo microorganismos multirresistentes.

Entre los bacilos gramnegativos destacan las enterobacterias, que con frecuencia suelen ser productoras de BLEE, *Pseudomonas aeruginosa* e incluso *Acinetobacter baumannii*. Entre los grampositivos destacan *Enterococcus* spp. (con frecuencia *E. faecium* resistente a betalactámicos) *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) e incluso patógenos con escasa capacidad invasiva como *Staphylococcus coagulans* negativos.

Por último no es infrecuente que se aislen hongos, especialmente *Candida* spp. siendo, por orden de frecuencia, *C. albicans* y *C. glabrata* las especies más comúnmente aisladas(30).

En la peritonitis terciaria, los cultivos pueden, no obstante, ser negativos o aislarse solo gérmenes de baja patogenicidad.

#### 4.D. Abscesos viscerales

*E. coli* y *Klebsiella* spp. son los patógenos más frecuentemente causantes de abscesos hepáticos, entidad que suele ser generalmente polimicrobiana y con participación de anaerobios estrictos especialmente cuando se origina por contigüidad desde el colon. Es muy característica la producción del absceso hepático causado por cocos grampositivos del “grupo *Streptococcus milleri*” o, como ahora se denomina,

“grupo *Streptococcus anginosus*” formado por *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* y *Streptococcus anginosus*(31).

Los abscesos esplénicos que se desarrollan en la evolución de una endocarditis bacteriana se deben por lo general a *S.aureus* o *Streptococcus* del grupo *viridans*.

Los abscesos pancreáticos suelen ser causados por enterobacterias (con frecuencia multirresistentes), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus* spp. No es infrecuente la participación de *Candida* spp.(32).

## **5. Origen comunitario versus nosocomial de las infecciones intraabdominales**

La IIA puede originarse fuera del ámbito hospitalario (IIA de origen comunitario) o bien en el hospital (IIA de origen nosocomial). Esta clasificación genera otro enfoque para el conocimiento de los gérmenes implicados, ya que la microbiología de ambas se ha considerado tradicionalmente muy diferente.

Las IIAs de origen comunitario suelen ser peritonitis secundarias y, por tanto, originadas tras perforación de víscera hueca. Dentro de los microorganismos implicados hay que destacar, por tanto, los bacilos gramnegativos, sobre todo *Escherichia coli*, y *Klebsiella* spp. *Bacteroides fragilis* es un germen anarobio que se aísla también con frecuencia (8.6%-14.3%)(33). Los cocos grampositivos aislados suelen ser *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp.

Las IIAs de origen nosocomial engloban principalmente las peritonitis terciarias y los abscesos intraabdominales que aparecen como complicaciones postoperatorias. No se pueden descartar peritonitis secundarias en pacientes ingresados con otros diagnósticos, que han recibido con alta probabilidad tratamientos antimicrobianos. *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp. son los microorganismos más frecuentemente implicados(21;34). Aunque el aislamiento de bacilos gramnegativos



no fermentadores es discretamente superior que en las IIAs comunitarias, su patrón de resistencias es mayor(35-37). Estos resultados los confirma un estudio francés multicéntrico que incluye 234 pacientes con IIAs comunitarias y 97 pacientes con IIAs nosocomiales(29). En este estudio son anecdóticos los aislamientos de cocos grampositivos multirresistentes (SAMR y *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina).

El aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal se ha identificado como un factor independientemente asociado con mortalidad en peritonitis nosocomiales, pero no en las comunitarias(30;38). El sexo femenino, la perforación de tracto digestivo superior (en coherencia con la mayor concentración de *Candida* spp. en tracto digestivo alto), la inestabilidad hemodinámica y el empleo de antibiótico previos han sido identificados como variables asociadas a la peritonitis postoperatoria por *Candida* spp.(39). Más recientemente, este mismo grupo francés ha desarrollado un modelo de predicción para el aislamiento de *Candida* spp. en muestras peritoneales de pacientes con peritonitis no postoperatoria. En este caso las variables identificadas fueron: estancia en hospital más de 48 horas, fallo cardiovascular, peritonitis generalizada y perforación del tracto digestivo superior. El valor predictivo positivo de tener tres o más puntos de este *score* fue modesto (0,49) pero con un valor predictivo negativo alto (0,89)(40).

## **6. Clínica de presentación**

Las IIAs pueden producir un impacto leve o moderado en el organismo del paciente (síndrome de respuesta inflamatoria), o bien presentarse como infecciones graves (sepsis grave o shock séptico).

La clínica clásica de la peritonitis incluye dolor abdominal, náuseas y vómitos acompañado generalmente de fiebre. Los signos de peritonitis (dolor a la descompresión, defensa, y ausencia de ruidos intestinales), indican un proceso

intraabdominal grave. La contractura involuntaria del abdomen a la exploración es un signo fidedigno de peritonitis. Suele ser una contractura parcial y cercana a la zona afecta. En la peritonitis generalizada, el dolor es difuso y el abdomen puede estar rígido con una gran contractura muscular. A esto se denomina “abdomen o vientre en tabla”. Este dato puede estar ausente en pacientes ancianos o en aquellos que hubieran recibido analgésicos.

Hay órganos abdominales que no producen irritación peritoneal, como son el riñón, el páncreas y la mayor parte del duodeno, de ahí la dificultad para diagnosticar procesos retroperitoneales.

En el caso del absceso hepático, la tríada clásica consiste en fiebre, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. Sin embargo, es común una forma subclínica y poco expresiva de presentación con fiebre, malestar general, anorexia y vómitos. Es una causa no infrecuente de fiebre de origen desconocido.

La disfunción de órganos o la presencia de shock séptico son similares en peritonitis comunitarias o en las postoperatorias(41). Las peritonitis terciarias se suelen manifestar como una situación de sepsis no controlada en el postoperatorio de una cirugía abdominal.

## **7. Diagnóstico**

Es de suma importancia un diagnóstico precoz de la IIA y de la causa que la produce, para poder iniciarse de este modo un tratamiento dirigido temprano y eficaz, con la finalidad de reducir la morbilidad y mortalidad de la disfunción orgánica relacionada con el cuadro séptico.

El diagnóstico de la IIA se basa principalmente en la sospecha clínica, complementándose con datos analíticos y pruebas de imagen. En casos de gravedad, es importante intentar conseguir el diagnóstico microbiológico.

### 7.A. Diagnóstico de laboratorio

Los hallazgos analíticos son los propios de cualquier paciente con sepsis grave/shock séptico y de la afectación orgánica que ocasionen. Los casos graves pueden cursar inicialmente con leucopenia (que desaparece en las primeras horas para dar paso a leucocitosis) y trombocitopenia, la cual se agrava en el proceso evolutivo. La leucopenia y la trombocitopenia han sido identificados como factores asociados a mayor mortalidad(42;43).

La peritonitis primaria se diagnostica cuando el número de neutrófilos en líquido ascítico excede los 250/ $\mu$ l. Generalmente, la administración de antibióticos es suficiente para tratar este tipo de IIA. Raramente precisa intervención quirúrgica.

### 7.B. Diagnóstico por imagen

La radiología simple puede ser diagnóstica de perforación de víscera hueca al mostrar imagen de neumoperitoneo (más frecuentemente bajo el hemidiafragma derecho). De cualquier modo, es poco sensible y específica. Mostramos un ejemplo en la Figura 1.

La ecografía abdominal es poco útil en caso de perforación de víscera hueca pero es especialmente útil para explorar el hígado y las vías biliares. Su rentabilidad para el diagnóstico de colecciones postquirúrgicas es muy limitada y las exploraciones se ven muy condicionadas por la presencia de apósitos, heridas, etc. Las colecciones líquidas infectadas no presentan signos ecográficos específicos, aunque las que presentan material ecogénico en su interior y paredes irregulares tienen una mayor probabilidad de estar infectadas.

La TAC es la más rentable de todas las exploraciones, siendo bastante específica en la perforación de vísceras huecas, en la detección de abscesos de órganos sólidos, así como en la visualización de colecciones y líquidos entre asas (Figuras 2 y 3). Sin embargo, hay que resaltar que no es necesario realizar una TAC abdominal para el diagnóstico de una perforación de víscera hueca si existe un cuadro compatible y el hallazgo de un neumoperitoneo en la radiología simple, especialmente si la realización de la misma conlleva retraso en el tratamiento quirúrgico(44).

### 7.C. Diagnóstico microbiológico

No es necesario el diagnóstico microbiológico en caso de peritonitis comunitaria sin datos de disfunción orgánica ni factores de riesgo para gérmenes multirresistentes, por lo que en estos casos no se recomienda el envío rutinario de hemocultivos o de muestras abdominales al laboratorio de Microbiología.

Por el contrario, en pacientes que se presentan con clínica de sepsis grave o shock séptico, o bien tienen factores de riesgo para patógenos multirresistentes, se recomienda la obtención de hemocultivos y cultivos del contenido abdominal. En todos los casos de peritonitis postoperatoria o nosocomiales se recomienda el cultivo del fluido peritoneal obtenido en quirófano además de hemocultivos para determinar los patógenos implicados y sus susceptibilidades(38). En cualquier caso, el inicio del tratamiento antibiótico nunca debe ser demorado hasta la obtención de las muestras microbiológicas.

La bacteriemia es poco frecuente (en torno al 10%) en las peritonitis secundarias o terciarias. En caso de abscesos hepáticos, las tasas de bacteriemia ascienden al 30% siendo aún más frecuente en caso de abscesos producidos por bacterias del grupo *Streptococcus anginosus*.

## 8. Tratamiento

Como en cualquier otra sepsis con foco quirúrgico, tres son los pilares en los que se sustenta un manejo correcto de estos pacientes: tratamiento de soporte, antibioterapia y control del foco(10;45).

### 8.A. Tratamiento de soporte

La reanimación con fluidos para revertir la situación de hipovolemia existente inicialmente en todo paciente con sepsis grave o shock séptico es parte esencial del manejo de estos pacientes con IIA grave.

Se debe asegurar la función respiratoria con soporte respiratorio, manteniendo la vía aérea permeable y asegurando una correcta oxigenación y ventilación con los diferentes medios de los que se dispone en la UCI. El soporte circulatorio se complementa con el uso de drogas vasoactivas tras reponer la volemia con fluidos, si es necesario.

### 8.B. Tratamiento antibiótico

Un tratamiento antibiótico con dosis insuficiente o bien inadecuado se asocia con un peor pronóstico en pacientes críticos(46). El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse cuanto antes en los pacientes con sepsis grave, con o sin shock(47). El “efecto de dilución”, o también llamado fenómeno de “tercer espacio”, debe ser considerado al administrar fármacos hidrofílicos como los betalactámicos, los aminoglucósidos o los glucopéptidos, ya que se distribuyen selectivamente hacia el espacio extracelular, disminuyendo así la concentración del antibiótico en plasma. Por tanto, en pacientes graves, debería administrarse dosis de carga más altas de las

habituales de estos antibióticos(48). Esto no sucede con antibióticos lipofílicos (macrólidos, fluorquinolonas, tetraciclinas, Cloranfenicol, Rifampicina, Linezolid).

El tratamiento antibiótico empírico indicado en cada hospital debe estar correlacionado con la epidemiología de la zona y las susceptibilidades de los microorganismos habituales. Se ha de tener en cuenta en la elección del antibiótico, además, las características de la infección subyacente y su gravedad, al igual que la existencia de factores de riesgo para la aparición de gérmenes multirresistentes.

El aumento de la incidencia de estos gérmenes lleva al clínico a iniciar empíricamente tratamientos antibióticos de amplio espectro. Piperacilina-Tazobactam es una combinación de un betalactámico con un inhibidor de la betalactamasa, con actividad *in vitro* frente a gérmenes grampositivos (incluyendo los enterococos), gramnegativos y anaerobios(49). Cubre igualmente muchas cepas de *Pseudomonas* spp.(50).

El incremento de las enterobacterias capaces de expresar BLEE en IIAs de la comunidad complica la elección del tratamiento antibiótico empírico de la misma. Los carbapenemes constituyen la base del tratamiento antibiótico empírico en la infecciones graves de origen hospitalario o cuando se sospeche la participación de enterobacterias productoras de BLEE. Ertapenem presenta un espectro más reducido que otros carbapenemes, pues carece de actividad frente a *Enterococcus* spp, *P.aeruginosa* y *A. baumannii*. Es activo frente a enterobacterias productoras de BLEE y constituye una alternativa en el tratamiento de las mismas así como en el tratamiento empírico de IIAs graves, si bien no se recomienda su empleo en caso de shock séptico(8).

Durante los últimos años se ha observado un aumento de enterobacterias resistentes a carbapenemes, principalmente *Klebsiella pneumoniae*(51). Es necesario desde un punto de vista epidemiológico controlar el uso indiscriminado de carbapenemes.

La adición de un aminoglucósido a un betalactámico de amplio espectro no supone beneficio en términos de mortalidad o estancia y, por tanto, no se recomienda su empleo(52). Sin embargo, Augustin abogó por este tratamiento combinado para

aumentar la cobertura hacia posibles cepas multirresistentes en peritonitis postoperatorias en pacientes críticos(53).

No se precisa cobertura antibiótica empírica de *Enterococcus* spp. en las peritonitis comunitarias que cursen sin inestabilidad hemodinámica(38;54;55). Por otro lado, parece necesaria la cobertura de este grampositivo en pacientes con inestabilidad hemodinámica y en todos los casos de peritonitis de adquisición nosocomial.

En el caso de peritonitis terciaria debemos emplear la asociación de un carbapenem (Meropenem o Imipenem) con un antibiótico activo frente a los cocos grampositivos resistentes, y un antifúngico.

Tigeciclina es un antibiótico de amplio espectro con actividad anaerobicida y que incluye gramnegativos (activo frente a Enterobacterias productoras de BLEE aunque no frente a *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. y *Providencia* spp.) así como grampositivos multirresistentes (*S. aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus* spp resistente a ampicilina). Tigeciclina cuenta con aprobación para el tratamiento de IIAs y puede ser una alternativa útil especialmente en peritonitis secundarias nosocomiales o peritonitis terciarias. Sin embargo, diversos estudios han alertado sobre la posibilidad de aumento de mortalidad cuando se emplea incluso en indicaciones aprobadas y por ello se recomienda seleccionar los pacientes en los que se utiliza y hacerlo siempre (al menos empíricamente) en tratamiento combinado(56).

Respecto a la elección del antifúngico, un reciente documento de expertos recomienda el uso empírico de una equinocandina o una formulación lipídica de Anfotericina B en caso de pacientes con inestabilidad hemodinámica o exposición previa a azoles. Tras 5-7 días de tratamiento y si la especie aislada es susceptible se debe suspender el tratamiento iniciado y emplear Fluconazol(57). Obviamente, si se ha iniciado tratamiento antifúngico y no se aíslan *Candida* spp. sería correcto retirar dicho tratamiento.

La duración del tratamiento antibiótico depende del tipo de IIA. En las peritonitis secundarias, si el control del foco ha sido efectivo y no hay clínica de sepsis grave o shock séptico, es suficiente con 4 días(58). En pacientes críticos debe

prolongarse entre 7 y 10 días si bien en peritonitis terciarias los tratamientos deben ser prolongados.

#### 8.C. Control del foco infeccioso

La eliminación de la fuente de infección puede realizarse mediante intervención quirúrgica o mediante drenaje percutáneo. El tratamiento quirúrgico en la peritonitis tiene como objetivos eliminar la causa subyacente y reducir el inóculo bacteriano.

El control del foco se considera uno de los pilares en los que se sustenta el manejo del paciente con sepsis grave y la lógica nos lleva a pensar que a mayor demora, mayor mortalidad. De hecho, las guías de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) para el manejo de la IIA del año 2010 recomiendan cirugía de emergencia en pacientes con peritonitis difusa incluso aunque no hubiesen finalizado las medidas de estabilización hemodinámica(38).

Las guías de la *Campaña de Sobrevivir a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign)* de 2012(10), recomiendan el control del foco en la sepsis en las primeras 12 horas, con un grado de recomendación 1C. La edición anterior del 2008(59) aconsejaba su control en las primeras 6 horas, con grado de recomendación 1D. Ninguna afirmación está basada en estudios concluyentes, ni son específicos de IIA.

Las recientes guías francesas recomiendan que los pacientes con peritonitis por perforación de víscera hueca sean operados tan pronto como sea posible especialmente si presentan shock séptico(44). Sin embargo, esta afirmación la basan en trabajos retrospectivos con pocos pacientes, y con otros objetivos primarios, como veremos más adelante.

De este modo, está ampliamente aceptado que es necesario el control del foco en pacientes con cuadros sépticos, pero no está definido en la bibliografía cual es el momento óptimo.



En el absceso hepático, la primera elección en el tratamiento de control del foco es el drenaje percutáneo guiado por ecografía. La cirugía abierta queda relegada a una segunda línea en caso de fallo del drenaje percutáneo(60). En los abscesos intraabdominales tras cirugía por peritonitis, el drenaje percutáneo puede ser una opción siempre que la colección sea accesible y razonablemente se excluya la posibilidad de la coexistencia de una perforación de víscera hueca.

En las peritonitis secundarias no deben realizarse relaparotomías programadas, salvo si la situación clínica del paciente lo justifica(61). En la peritonitis terciaria es frecuente que se planteen relaparotomías dada la persistencia de una sepsis no controlada. No deben llevarse a cabo una vez que se objetiva que la cavidad peritoneal se halla macroscópicamente limpia y no hay un nuevo defecto de continuidad solucionable quirúrgicamente(20).

## **9. Control del foco como factor de riesgo de mala evolución**

Como hemos comentado anteriormente, las guías recomiendan un control urgente del foco séptico, aunque no se apoyan casi ninguna en bibliografía concluyente. De este modo, aunque está admitido que no debe demorarse el control del foco en los pacientes con sepsis abdominales quirúrgicas, pocos estudios han analizado el impacto sobre la mortalidad de un retraso en el tratamiento quirúrgico(62;63).

Los trabajos que han evaluado el impacto en el pronóstico del momento de la intervención quirúrgica en pacientes con infección abdominal han hallado resultados contradictorios. El tiempo desde el ingreso hasta el inicio de cirugía se ha identificado como un factor determinante de la mortalidad en pacientes con perforación de víscera hueca y shock séptico(64;65). Otros estudios no han corroborado esta asociación entre la demora del tratamiento quirúrgico desde el inicio de la sospecha de peritonitis y la mortalidad, como el de Tridente y cols, donde concluyen que el tiempo estimado

desde el inicio de la sintomatología hasta la corrección quirúrgica no presenta impacto en cuanto a supervivencia(6).

Es difícil determinar el mejor momento para intervenir quirúrgicamente a un paciente con una perforación de víscera hueca en situación de shock séptico. Es frecuente que se intenten estabilizar las constantes vitales antes de proponer una intervención quirúrgica(66). Por otro lado, un tiempo prolongado de espera puede empeorar el pronóstico, aumentando la mortalidad(38).

Estudios que analizan la mortalidad en tratamientos dirigidos precoces en pacientes en shock séptico, no incluyen pacientes con necesidades quirúrgicas para el control del foco(67;68).

Aunque parece obvio y consensado que es necesario el control precoz de un foco séptico para la mejor evolución de los pacientes, no existe en la literatura una respuesta definitiva a la pregunta de cuándo debe iniciarse el control del foco cuando éste es quirúrgico, cuál es el periodo de tiempo más adecuado(69).

No hay por tanto más datos que alumbren sobre cuál es la ventana óptima de intervención quirúrgica para el control del foco en sepsis abdominales, y si tiene relación o no con la adecuada antibioterapia empírica precoz.

## **10. Importancia de la adecuación del tratamiento antibiótico empírico**

La importancia de un tratamiento antibiótico adecuado y precoz en los pacientes sépticos ha sido puesta de manifiesto en diversos estudios. Algunos son trabajos de IIAs de la comunidad(70) o de peritonitis secundarias de la comunidad (71-73) donde muestran que la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico se da en torno a un 13-16%. Otros estudios que enfatizan en la importancia del tratamiento empírico correcto por conllevar una menor mortalidad, no son específicos de IIAs (1;2;74;75).

En el tratamiento de la sepsis grave y shock séptico, es crucial el inicio precoz de antibioterapia empírica adecuada y el control del foco. Las guías de la *Campaña de Sobrevivir a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign)*(10) aconsejan obtener muestras sanguíneas para hemocultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en la primera hora. Numerosos estudios avalan estas medidas, demostrando que el inicio tardío de la antibioterapia adecuada o el inicio de antibioterapia no adecuada se asocia con un peor pronóstico(1;76-78), aunque no son tampoco específicos de IIA.

Montravers y cols.(34) evaluaron 100 pacientes con peritonitis postoperatoria o nosocomiales en los años 90. El 54% recibió una antibioterapia inadecuada, y la mortalidad de este grupo fue significativamente mayor que la del grupo que recibió un tratamiento empírico adecuado (45% vs 16%;  $p<0.05$ ). Es importante resaltar también que el número de reintervenciones y la estancia hospitalaria fueron significativamente superiores en el grupo que recibió un tratamiento empírico inadecuado.

Por otro lado, hay trabajos tanto en IIAs como en infecciones de otros focos que asocian el tratamiento antibiótico empírico inadecuado con un peor pronóstico de los pacientes, produciendo un aumento sustancial en la morbimortalidad y en los costos sanitarios(79-81), como el de Edelsberg, que reclutó a más de 6000 pacientes hospitalizados por IIAs complicadas, entre los que observó un 22,4% de antibioterapia empírica inadecuada(79).

## **11. Microorganismos multirresistentes**

En los años 90, el 95-97% de todas las IIAs asociaban microorganismos sensibles a los antibióticos usados comúnmente, como cefalosporinas, Metronidazol y Ciprofloxacino(82). En los últimos años, la incidencia de microorganismos multirresistentes se ha incrementado por todo el mundo, especialmente en las peritonitis postoperatorias y terciarias.

Entre los microorganismos multirresistentes más habituales, nombraremos algunos de ellos por su frecuencia y relevancia clínica en las IIAs:

#### 11.A. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) derivan de mutaciones genéticas que afectan a microorganismos como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, patógenos prevalentes en las IIAs. Son enzimas que inactivan cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam y aztreonam. Algunos aminoglucósidos como la amikacina, los carbapenemes y la tigeciclina son activos frente a estas enterobacterias productoras de BLEE.

En los últimos años se ha descrito en nuestro medio un incremento de las resistencias de los bacilos gramnegativos causantes de las infecciones abdominales comunitarias y de las infecciones adquiridas en el hospital, como es el caso de la aparición de enterobacterias productoras de BLEE. Estos microorganismos están presentes principalmente en pacientes con enfermedades debilitantes que han recibido tratamientos con antibióticos durante los meses previos. Los cuadros infecciosos causados por estas enterobacterias BLEE se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad, principalmente por recibir tratamientos antibióticos empíricos inadecuados(83).

Una proporción significativa de las cepas productoras de BLEE o de betalactamasas inducibles proceden de la comunidad. El estudio SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*)(84) evaluó el patrón de sensibilidad de las enterobacterias recogidas en 13 centros españoles en el año 2003. Se evaluaron 981 enterobacterias de 840 pacientes. De ellas, 398 (41%) eran de adquisición comunitaria y *Escherichia coli* fue el aislamiento más frecuente (58%), seguido por *Klebsiella* spp. (16%), *Enterobacter* spp. (10%) y *Proteus* spp. (6%). Un total de 191 cepas procedentes de 176 pacientes eran productoras de betalactamasas inducibles (19%). Los carbapenemas y la amikacina fueron los antibióticos más activos frente a

las enterobacterias. La resistencia a ceftazidima, ciprofloxacino y levofloxacino fue superior al 10%. Se detectaron BLEE fenotípicamente en el 6% de los aislamientos, siendo más frecuente en *E. coli* (61%), *Klebsiella* spp. (20%) y *Enterobacter* spp. (8%).

Otra serie(85) describe un alto porcentaje de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE entre 100 peritonitis en un hospital de la India. De 108 microorganismos aerobios, 47 fueron *E.coli*, con un 61,7% de productoras de BLEE, mientras que 27 aislamientos correspondieron a *Klebsiella* spp, con un 74,1% de productoras de BLEE.

Es, por tanto, de vital importancia, conocer los factores de riesgo que conllevan una antibioterapia inadecuada, y las variables clínicas que se asocian al aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE, problema cada vez más frecuente en nuestro medio(83). Un estudio caso-control(86) observó una mayor incidencia de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes tratados previamente con betalactámicos y en pacientes con una estancia hospitalaria previa superior a 15 días.

En infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, prácticamente los únicos antimicrobianos disponibles son los carbapenemes y la tigeciclina(87).

Como vemos, el arsenal terapéutico del que disponemos para el tratamiento empírico de las IIAs por sospecha de enterobacterias productoras de BLEE es limitado. Son preocupantes además los datos emergentes sobre la aparición de carbapenemasas, ya que pueden comprometer gravemente la utilidad de carbapenémicos en un futuro(88;89).

#### 11. B. *Enterococcus* spp.

Históricamente, las infecciones por *E. faecalis* representaban el 80-90% de las infecciones enterocócicas. Sin embargo, la proporción de aislamientos de *E. faecium* ha ido aumentando, situándose en torno al 22%(90).

*E. faecalis* principalmente y *E. faecium* son las especies implicadas más relevantes en las IIAs de causa enterocócica(91). *E. faecium* se aísla más frecuentemente en las IIAs nosocomiales que en las comunitarias(21;73).

La característica más destacada de este género es su resistencia intrínseca a varios tipos de antibióticos, principalmente cefalosporinas y un gran número de aminoglucósidos. Los enterococos son capaces de adquirir altos niveles de resistencia antibiótica mediante transferencia genética horizontal(92). *E. faecium* tiende a acumular resistencia a ampicilina y a vancomicina más frecuentemente que *E. faecalis*(93). De hecho, la resistencia a ampicilina se ha descrito poco en *E. faecalis*.

Cada vez es más relevante el papel de *E. faecium* como patógeno implicado en el fracaso terapéutico. Autores españoles encontraron un incremento de la resistencia de *E. faecium* a ampicilina desde el 18% en 1991 hasta el 71% en el 2000(94). En 2007 se publica que la prevalencia de resistencia a ampicilina por parte de *E. faecium* se sitúa en Europa en el 97,5%(95)

También es característica su resistencia adquirida a vancomicina, de extenso uso(96). La tigeciclina(97) es efectiva en monoterapia en la IIA con sospecha de infección por *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, aún poco frecuentes en nuestro medio(29).

#### 11.C. *Pseudomonas aeruginosa*

Entre los patógenos nosocomiales, *P. aeruginosa*, bacteria gramnegativa aerobia, es la que mayor morbilidad produce, sobre todo si existe un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico efectivo. Dentro de los factores de riesgo para aparición de bacteriemia por *P. aeruginosa*, hay que destacar la adquisición nosocomial de la misma, antecedentes de procedimientos invasivos, inmunosupresión, neutropenia y una estancia hospitalaria prolongada.

La prevalencia de *P.aeruginosa* no es elevada. En un estudio retrospectivo multicéntrico donde se valoraron más de 2500 pacientes críticos(98) Kumar observó que, entre las IIAs (29,3%), *P. aeruginosa* representaba el 5,9% de las bacterias aisladas en los casos de shock séptico. Sartelli(3) muestra una tasa de aislamientos de *Pseudomonas* spp. del 5,1% en las muestras peritoneales de 1898 pacientes con IIAs complicadas.

El uso de tratamiento antibiótico previo sería un factor a tener en cuenta para sospechar en un paciente grave la infección por *P. aeruginosa*, como puede verse en un estudio prospectivo de infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* en pacientes sometidos a ventilación mecánica(99).

Un aspecto que influye en la infección de los pacientes por *P. aeruginosa* es la gravedad de los mismos. Factores asociados a la aparición de *P.aeruginosa* en muestras peritoneales de peritonitis nosocomiales son, según Augustin(100) los valores de la escala APACHE II y el fallo respiratorio. Los pacientes con infecciones pseudomónicas presentaron mayor mortalidad hospitalaria en su serie, aunque no fue significativa al ajustar por valores de gravedad.

Los pacientes con IIAs de origen comunitario y gravedad moderada (APACHE medio de 6), puede que no se beneficien de un tratamiento empírico antipseudomónico, como muestra un estudio donde se compara el efecto de imipenem y tigeciclina (101), donde no se hallan diferencias en la tasa de curación en los pacientes donde se aislaba *P. aeruginosa*. No sucede lo mismo en pacientes con infecciones nosocomiales y de mayor gravedad, en los que sí se benefician de antibióticos antipseudomónicos, como Pírracilina-Tazobactam (102).

#### 11.D. *Candida* spp.

El aislamiento de *Candida* spp. en el peritoneo debe considerarse una infección candidiásica y, por tanto, una candidiasis grave. Aún así, en casos de IIAs secundarias a perforaciones gastrointestinales, queda la duda de si puede tratarse de una infección

o de una colonización. La especie más frecuentemente aislada es *C. albicans*, seguida de *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*(103).

*Candida* spp, por su condición de levadura oportunista, coloniza los pacientes quirúrgicos con una frecuencia elevada (72%)(104), siendo cuestión de amplio debate la necesidad o no de tratar con antifúngicos a pacientes con aislamiento de levaduras.

Se ha demostrado experimentalmente que el uso de antibióticos frente a anaerobios, como Piperacilina-Tazobactam, Metronidazol o Clindamicina, puede promover la colonización intestinal por *Candida glabrata*(105).

La mayoría de la *C. albicans* son sensibles a Fluconazol. Un tratamiento antifúngico previo puede predisponer la aparición de especies resistentes, como son *C.krusei* y *C. glabrata*, pudiendo ser causa de fracaso terapéutico por uso de un tratamiento inadecuado(106).

El foco de la IIA y su control también tiene una estrecha relación con la mortalidad de pacientes infectados por *Candida* spp, documentándose un alto porcentaje de fracaso terapéutico en pacientes con *Candida* spp. en aislamientos peritoneales no cubiertos en antibioterapia empírica con perforaciones gastroduodenales como foco(30).

León y cols.(107) publicaron en el 2006 el “*Candida Score*”, un sistema de puntuación de predicción de candidiasis invasiva, útil y de fácil aplicación, para decidir el inicio o no de tratamiento antifúngico empírico en pacientes no neutropénicos. Este sistema puntúa la nutrición parenteral, la cirugía previa, la colonización por *Candida* spp. en dos o más aislamientos no contiguos y la situación clínica de sepsis grave. Documentaron una incidencia no despreciable de infecciones candidiásicas (>5%) con una relación muy estrecha con la mortalidad de estos pacientes (28% en colonizaciones unifocales, 51% en colonizaciones multifocales, 58% en infecciones candidiásicas demostradas). Este trabajo de León recoge infecciones de pacientes críticos en la UCI, no exclusivamente IIAs.

Swenson investigó las características de los pacientes que se asociaban a un alto riesgo de presentar patógenos resistentes en IIAs, entre ellos *Candida* spp. Los



factores de riesgo asociados que encontraron fueron una estancia hospitalaria previa a la cirugía >5 días, el tratamiento corticoideo, el trasplante de órganos, las enfermedades crónicas como EPOC y cirrosis y el foco duodenal de la infección.

El retraso en el inicio del tratamiento antifúngico en pacientes con candidiasis invasivas es un motivo muy relacionado con el mal pronóstico de estos pacientes, por lo que el inicio empírico en enfermos de riesgo sería más que adecuado(108), aún sin el estricto cumplimiento de criterios de infección invasora.

Se ha demostrado que el aislamiento de *Candida* spp. en muestras peritoneales es un factor independiente de mortalidad en peritonitis nosocomiales pero no en las adquiridas en la comunidad(30).

#### 11.E. Otros

Otros microorganismos multirresistentes menos frecuentes son:

##### 11.E.1. *Staphylococcus aureus* meticilín resistentes

La incidencia general de aislamientos de SAMR parece que ha ido disminuyendo durante los últimos años, o al menos así lo demuestra un importante estudio epidemiológico francés(109).

Son poco frecuentes las IIAs por esta bacteria en pacientes inmunocompetentes. No hay datos claros sobre la incidencia de IIAs de la comunidad por SAMR, ya que su aislamiento está más relacionado con infecciones postquirúrgicas o con diálisis peritoneales de larga evolución.

Los pacientes inmunodeprimidos con colonización o infección probada por SAMR deben tratarse. Tigeciclina, Linezolid o Daptomicina son antibióticos con mejor penetración tisular que la Vancomicina.

#### 11.E.2. *Stenotrophomonas maltophilia*

Antiguamente conocida como *Pseudomonas maltophilia*, es una bacteria gramnegativa no fermentadora de glucosa, patógeno oportunista, cuya infección se asocia a un aumento en la morbimortalidad(110), principalmente en inmunodeprimidos y en pacientes con estancias hospitalarias prolongadas o con antibióterapias previas de amplio espectro. Presenta baja sensibilidad a múltiples antimicrobianos. Además, están emergiendo cepas resistentes a agentes utilizados habitualmente, como Cotrimoxazol, quinolonas o cefalosporinas(111).

Su aislamiento en IIAs es poco frecuente.



## **II. OBJETIVOS**

## **1. Objetivo principal**

Analizar los factores asociados a la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico secundario a infección intraabdominal quirúrgica que requieren ingreso en la UCI, incidiendo especialmente en aquéllos modificables por la actuación médica, como son el control del foco (tiempo desde diagnóstico hasta cirugía) y la adecuación del tratamiento antibiótico empírico.

## **2. Objetivos secundarios**

2.1. Conocer la epidemiología de la infección abdominal quirúrgica en nuestro medio, tanto comunitaria como de adquisición hospitalaria, en la misma población.

2.2. Determinar las variables que se asocian a la prescripción de una antibioterapia empírica inadecuada.

2.3. Analizar los factores de riesgo asociados al aislamiento de patógenos multirresistentes tanto en hemocultivo como en el foco abdominal.



## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. Hospital**

Este trabajo es un estudio de cohortes, prospectivo y observacional. Se ha realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla desde el 1 de enero de 2004 hasta el 30 de septiembre de 2012. Este es un hospital de tercer nivel, y consta de 1367 camas. La UCI del Hospital General es una Unidad médico-quirúrgica que consta de 40 camas. Atiende patología muy diversa:

- Enfermos postquirúrgicos de cirugía reglada: cirugía digestiva, hepato-bilio-pancreática, torácica, vascular, cirugía cardíaca, urológica, nefrológica.
- Cirugía urgente de todo tipo, salvo neuroquirúrgica y traumatológica.
- Trasplantes de órganos sólidos: corazón, hígado y riñón.
- Patología médica crítica: insuficiencia respiratoria, pacientes en situación de sepsis grave y/o shock séptico, etc.

## **2. Comité Ético**

El estudio está aprobado por el Comité Ético del Hospital, que eximió de la necesidad de presentar consentimientos informados debido a la naturaleza observacional del estudio.



### **3. Pacientes**

#### **3.A. Criterios de inclusión**

Se incluyeron los pacientes adultos ( $\geq 18$  años) que ingresaron en la UCI por una IIA con criterios de sepsis grave o shock séptico que habían requerido de una intervención quirúrgica para el control del foco.

Los pacientes ingresan en la UCI procedentes de quirófano, o bien desde el área de Urgencias o desde la planta de hospitalización, ya que en algunos casos la corrección quirúrgica se realizó tras pocas horas de ingreso en la Unidad, por lo que estos pacientes se han incluido en el estudio. Hemos aceptado como corrección quirúrgica el drenaje percutáneo de abscesos intraabdominales o la realización de colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE) terapéuticas.

#### **3.B. Criterios de exclusión**

Las pancreatitis, las gastroenteritis, las infecciones urinarias y las ginecológicas fueron excluidas.

### **4. Plan de trabajo**

En la UCI se realiza diariamente y a primera hora de la mañana un resumen clínico y evolutivo de los pacientes ingresados el día previo.

Se recogieron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y sus datos fueron anotados prospectivamente, excepto los previos a su ingreso en la UCI, los cuales se recogieron de la historia clínica de los enfermos.

Los datos de los pacientes se obtuvieron del Diraya, que es el sistema que se utiliza en el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica.

## 5. Variables del estudio

El cuaderno de recogida de datos constaba de:

- Datos demográficos: edad, sexo.
- Fechas de interés, como son la fecha de ingreso en el hospital, la fecha de ingreso en UCI, la fecha de alta/*exitus* de UCI, y fecha de alta/*exitus* en hospital.
- El origen comunitario o nosocomial de la sepsis.
- Los antecedentes personales de los pacientes: *diabetes mellitus*, cirrosis hepática, alcoholismo, EPOC, tabaquismo, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, neoplasia, insuficiencia cardíaca.

Las definiciones de estas comorbilidades se especifican más adelante.

- Diagnósticos: Se han dividido los pacientes según el origen anatómico de la infección, agrupándose de este modo en 7 grupos para un mejor análisis de los mismos:

- Patología del tracto superior (esófago, estómago, duodeno)
- Patología de yeyuno o íleon
- Patología de colon
- Colecistitis o perforación de la vesícula biliar

- Absceso hepático o pancreático
- Absceso interasas
- Otros

- El valor de la escala del APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) en UCI(19). Se anotó la puntuación obtenida sumando el peor valor clínico y analítico observado en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI. La escala se muestra en la Tabla 2.

- El valor de la escala de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) del primer día en la UCI(112), que se calculó según la puntuación que se muestra en la Tabla 3.

- Situación clínica al ingreso en la UCI: sepsis grave o shock séptico(10).

- Positividad o no del hemocultivo de ingreso, y germen en el caso de positividad.

- Positividad o no del cultivo de líquido peritoneal a su ingreso, y germen en el caso de positividad.

- Foco infeccioso definido microbiológicamente, y germen.

- Se recogieron los antibióticos administrados empíricamente al ingreso en la UCI. De igual modo, se valoró posteriormente la adecuación o no de dicha antibioterapia empírica en las primeras 24 horas de ingreso, según la definición que se especificará más adelante.

- Por otro lado, se recogieron los antibióticos administrados a cada paciente antes de ingresar en la UCI, y los días de administración de cada uno.

- Administración o no de nutrición parenteral previo al ingreso en la UCI, en el caso de pacientes con sepsis abdominales nosocomiales durante el periodo de hospitalización.

- Desarrollo de infección nosocomial durante la estancia en la UCI: bacteriemia primaria, bacteriemia relacionada con el catéter y neumonía asociada a ventilación mecánica. Mostramos las complicaciones más relevantes por presentar más impacto pronóstico. No hemos incluido las infecciones de las heridas quirúrgicas.

- Necesidad o no de reintervención quirúrgica durante su ingreso en la UCI.

- Horas hasta la intervención quirúrgica (tiempo prequirúrgico): se han recogido minuciosamente el número de horas que han transcurrido desde el “momento diagnóstico” del cuadro hasta el inicio de la intervención quirúrgica.

- Infecciones de origen comunitario: se ha registrado como “momento diagnóstico” la hora de ingreso del paciente en el servicio de urgencias, con el cuadro de abdomen agudo.
- Infecciones de origen nosocomial: se ha considerado como “momento diagnóstico” la hora en que se realiza el TAC abdominal diagnóstico, o la hora en la que un facultativo diagnostica el cuadro por inspección clínica o por otros métodos.

La hora de la intervención quirúrgica ha sido en ambos casos la hora de comienzo de la misma, recogida de cada hoja quirúrgica.

-Periodos de tiempo hasta la cirugía (periodos de tiempo prequirúrgico): para un mejor análisis de estos datos, se dividieron las horas del tiempo prequirúrgico en periodos de tiempo. De este modo, el control del foco se habría realizado en menos de 12 horas (<12h), entre 12 y 24 horas (12-24h), entre 24 y 48 horas (24-48h), o bien en más de 48 horas (>48h).

-*Exitus* en la UCI y fecha.

-*Exitus* en el hospital y fecha.

-*Exitus* a los 90 días desde el ingreso en la UCI y fecha. Este dato se tomó consultando la base de datos del hospital o a través de contacto telefónico.

## **6. Manejo clínico de los pacientes**

Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente para el control del foco según la decisión clínica del equipo quirúrgico de guardia, en el momento más adecuado en función de la clínica del enfermo y de la disponibilidad de los quirófanos.

Las medidas de soporte iniciadas fueron las recomendadas por la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*)(10).

Los pacientes con IIAs de origen comunitario fueron ingresados en el Área de Observación del hospital hasta establecerse el diagnóstico (clínico o, principalmente, mediante pruebas de imagen). Allí se iniciaron las medidas de soporte correspondientes antes del traslado a quirófano. Los pacientes con IIAs de origen nosocomial fueron pacientes ingresados en la planta de hospitalización, cuyo diagnóstico es igualmente realizado mediante exploración clínica o pruebas de imagen.

Todas las intervenciones quirúrgicas de los pacientes con perforaciones de víscera hueca se realizaron mediante laparotomía.

El tratamiento antibiótico empírico administrado en la UCI se realizó según el protocolo hospitalario vigente, que mostramos en la Tabla 4. Las dosis recomendadas y administradas se detallan en la Tabla 5.

## **7. Análisis realizados**

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo exhaustivo de la cohorte. En este análisis se quieren enfatizar principalmente la epidemiología de la muestra y las variables que se relacionan con la administración de una antibioterapia empírica

inadecuada y con la aparición de microorganismos multirresistentes, objetivos secundarios de esta tesis.

Posteriormente, en un segundo análisis, se incluyeron únicamente los pacientes con una peritonitis secundaria, definida como la peritonitis que surge tras el defecto de una víscera hueca. Aquí incluimos las perforaciones de esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon (incluyendo apendicitis perforadas), ciego, sigma y recto, y las colecistitis perforadas. Estas peritonitis pueden ser de la comunidad o nosocomiales (dehiscencias de sutura principalmente). Para este análisis eliminamos los abscesos abdominales de cualquier tipo y las sepsis biliares que requirieron CPRE urgente.

Al presentar estos pacientes unas características más homogéneas, se puede estudiar de un modo más fiable la influencia del tiempo que sucede desde el diagnóstico de un cuadro de peritonitis hasta su corrección quirúrgica (tiempo requerido para control del foco) en la mortalidad.

## **8. Definiciones**

### *8.A. Diabetes mellitus*

Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia producida como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. Incluimos pacientes con diabetes mellitus tipo I o tipo II que requieren tratamiento con insulina (113).

### *8.B. Insuficiencia cardiaca*

Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca grado IV de la NYHA (Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort) (19).

#### 8.C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se define como el estado caracterizado por una limitación al flujo aéreo, generalmente progresiva y que no es completamente reversible (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] y de la relación FEV1/capacidad vital forzada)(114).

#### 8.D. Insuficiencia renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de deterioro renal determinada como una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min durante tres o más meses, independientemente de la causa (19).

#### 8.E. Inmunosupresión

Se definió como cualquier inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia secundaria a virus de inmunodeficiencia humana (VIH), malignidad activa, inmunodeficiencia secundaria al tratamiento con radiación o uso de fármacos citotóxicos o corticosteroides (dosis diaria > 40 mg de prednisolona o su equivalente durante más de 2 semanas), enfermedad inmunológica, trasplante de órgano sólido, y la enfermedad hematológica.

#### 8.F. Cirrosis hepática

Consideramos la cirrosis hepática como la etapa final de una enfermedad hepática crónica que se acompaña de una fibrosis hepática progresiva.

#### 8.G. Neumonía asociada a ventilación mecánica

Es el cuadro clínico que cursa con un nuevo infiltrado radiológico compatible más fiebre, leucocitosis y secreciones purulentas, cuando aparece a partir de las 48 horas del inicio de la ventilación mecánica(115).

#### 8.H. Bacteriemia primaria

Presencia de un cuadro clínico compatible con infección y la obtención de cultivos positivos en sangre sin foco conocido de la infección(116).

#### 8.I. Bacteriemia relacionada con catéter

Aislamiento del mismo microorganismo en sangre periférica y en la punta o las conexiones de un catéter venoso central siempre en el contexto coincidiendo con un cuadro clínico compatible. Cuando el patógeno aislado es un microorganismo colonizador de la piel, se exige dos hemocultivos positivos al mismo patógeno(117).

#### 8.J. Antibioterapia empírica adecuada



El tratamiento empírico se consideró adecuado cuando al menos un antibiótico efectivo se incluye en el tratamiento antibiótico empírico en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI, y las dosis y los tiempos de administración concuerdan con los estándares médicos actuales(118).

#### 8.K. Microorganismos multirresistentes

Epidemiológicamente, se definen gérmenes multirresistentes como aquellos microorganismos que son resistentes a una o más familias de antibióticos de uso habitual(119). Aceptando que la resistencia deba, además, suponer una relevancia clínica, el término “microorganismo multirresistente” se ha utilizado para designar a bacterias clásicamente hospitalarias que han desarrollado resistencia a múltiples antimicrobianos, y que son capaces de ocasionar brotes. Además, se suele calificar como multirresistentes a bacterias intrínseca o naturalmente resistentes a múltiples antimicrobianos, como *Stenotrophomonas maltophilia*(120;121).

Se incluyen por tanto: *S. aureus* meticilín resistente (SAMR), *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *P. aeruginosa* resistente a Ticarcilina, Ceftazidima, Imipenem o Ciprofloxacino, o productora de BLEE, *Acinetobacter* spp. resistente a Imipenem y/o Ticarcilina y/o aminoglucósidos, y *Stenotrophomonas* spp.(122). Entre los enterococos, aceptamos como multirresistente el *E.faecium* por su resistencia a Ampicilina, carbapenemes y quinolonas.

Incluimos los aislamientos fúngicos entre los gérmenes multirresistentes por sus connotaciones clínicas.

## 9. Análisis estadístico

Para la consecución de los objetivos de este estudio, se realizarán los siguientes análisis estadísticos:

### 9.A. Análisis univariante

Las variables cuantitativas se expresarán como media  $\pm$  desviación típica o mediana y rango intercuartílico según se ajusten o no a una distribución normal basándonos en las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk en función del tamaño muestral. En cuanto a las variables cualitativas, se expresarán con su distribución y frecuencia mediante relación porcentual.

### 9.B. Análisis bivalente

Analizaremos la relación entre variables cuantitativas según las pruebas estadísticas paramétricas, t-Student, ó no paramétricas U-Man-Whitney, en función de si sus distribuciones son o no normales. Para las asociaciones de las variables cualitativas usaremos la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson o el estadístico de Fisher. Se aplicará la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

### 9.C. Análisis multivariante

Para poder diferenciar la potencia de las asociaciones encontradas en el análisis bivalente, sin interacción de otros factores de confusión, se realizará una regresión

logística paso a paso hacia atrás ajustada por el test estadístico de Wald. Evaluaremos la colinealidad de las distintas covariables introducidas en el modelo mediante el coeficiente de correlación de Pearson en una matriz de correlaciones. Así mismo, se evaluará la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el coeficiente de R<sup>2</sup> de Nagelkerke.

Para todas las pruebas anteriormente mencionadas se considerarán estadísticamente significativas cuando alcancen un valor de p bilateral inferior al 5%.

Todos estos cálculos se realizarán mediante el paquete estadístico SPSS v 19 (Chicago, Illinois).



## **IV. RESULTADOS**

## **1. Descripción de la población**

### **1.A. Características generales del grupo de estudio**

Durante el periodo de estudio se han incluido un total de 281 pacientes, 122 mujeres y 159 hombres. La edad mediana ha sido de 67 años.

Dentro de las comorbilidades, habría que destacar un porcentaje alto de pacientes diabéticos, el 24,6% de los mismos. Ser fumador/a y presentar historia de neoplasia previa son otros dos antecedentes a destacar, pues los presentaban un 19,2% y un 18,5% respectivamente.

Del total del grupo de pacientes, 86 de ellos (30,6%) ingresaron en la UCI tras intervenirse quirúrgicamente por perforaciones de colon o dehiscencias de suturas a este nivel y un 23,8% tras cirugía de intestino delgado. Vemos por tanto que la causa más frecuente de IIA en nuestra muestra es la patología a nivel intestinal, con el 54,4% del total. No menos importante es la cirugía relacionada con la vesícula biliar, que presenta en nuestra población una incidencia del 21%. Las perforaciones altas de víscera hueca (esófago, estómago y duodeno) suman un 8,9%, y la mayoría son debidas a úlceras que perforan la pared del tubo digestivo. Los abscesos intraabdominales que precisaron cirugía o punción percutánea, están a la cola en frecuencia de nuestros diagnósticos.

Del total de las IIAs, el 54,4% provenían de la comunidad, mientras que el 45,6% presentaron un origen hospitalario o nosocomial.

Aunque los diagnósticos de los pacientes parecen heterogéneos, constituyen un amplio grupo para determinar la epidemiología de la IIA, uno de los objetivos de esta tesis. Como se verá más adelante, se homogeneizará la muestra para analizar otros aspectos.

El 64,4% de los pacientes ingresan en la UCI en situación de shock séptico, lo que implica un fallo hemodinámico secundario a la infección. Esta gravedad se plasma en el valor del APACHE II de las primeras 24 horas en la UCI (mediana 17, RIC 12-22) y el valor del SOFA (mediana 7, RIC 4-9), principalmente por presentar fallos respiratorio y hemodinámico.

Al ingreso en la UCI, 76 pacientes (27%) presentaron un hemocultivo positivo. Se obtuvieron aislamientos microbiológicos en líquido peritoneal en 200 pacientes (71,2%). El 68% de los pacientes recibió antibioterapia empírica adecuada en las primeras 24 horas en la UCI. El resto, o bien no recibió un tratamiento antibiótico empírico adecuado al aislamiento microbiológico posterior, o bien no fue evaluable. El 23,8% de todos los pacientes presentó algún aislamiento de un microorganismo multirresistente o en hemocultivo o en líquido peritoneal.

El 64,1% del total de las IIAs se intervino quirúrgicamente en las primeras 24 horas para control del foco. Sin embargo, no todos los pacientes recibieron antibioterapia empírica adecuada en la UCI. Recibieron antibioterapia adecuada y se intervinieron en las primeras 24 horas un total de 118 pacientes, el 42% del total.

El 22,1% desarrolló algún tipo de infección nosocomial durante su estancia en la UCI, y el 25% precisó de reintervención quirúrgica durante el postoperatorio.

En nuestra cohorte, la estancia hospitalaria mediana fue de 25 días. La mortalidad en la UCI fue del 35,2%, mientras que la hospitalaria llegó al 42%.

Recogemos estas características basales de la cohorte en la Tabla 6.

## 1.B. Microbiología general de la población

### 1.B.1. Aislamientos microbiológicos en hemocultivos

El 27% de los pacientes que ingresaron en la UCI presentó una bacteriemia. *E.coli* fue el germen más frecuente, seguido de *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. Las especies aisladas se detallan en la Tabla 7. Entre la bacteriemias por *E. coli*, sólo una fue producida por un *E. coli* productor de BLEE.

Aunque con poca incidencia, hay que destacar que 5 pacientes presentaron una candidemia, 3 de ellos por *C. albicans* y 2 por *C. glabrata*.

Del total de la población de estudio, 8 pacientes presentaron un hemocultivo polimicrobiano, 7 de ellos con infecciones de origen comunitario. Los aislamientos fueron los que se especifican en la Tabla 8, junto con algunas variables de interés.

Entre las bacteriemias, vemos la existencia 18 patógenos multirresistentes, incluyendo las 5 candidemias. Son *E.coli* productor de BLEE, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *E. faecium*, SAMR y *S.epidermidis* MR. Los hongos se aíslan principalmente en hemocultivos de pacientes con infecciones relacionadas con el tracto superior. La relación del aislamiento en sangre de patógenos multirresistentes con diagnósticos se especifica en la Tabla 9.

#### *Enterococcus* spp.

Entre los hemocultivos hay que destacar el aislamiento en 7 muestras de *Enterococcus* spp: 1 *E. faecalis*, 4 *E. faecium*, 1 *E.avium* y 1 *E.gallinarum*. Se aislaron en pacientes con colecistitis perforada (1 *E. faecalis* y 1 *E. faecium*), en un paciente con patología de colon (1 *E. faecium*) y en 2 con abscesos hepático/pancreáticos (2 *E. faecium*).

Como vemos en la Tabla 10, ni el aislamiento de microorganismos multirresistentes en hemocultivos ni las bacteriemias por *Enterococcus* spp. se asocian significativamente con una mayor mortalidad.



### 1.B.2. Aislamientos microbiológicos en líquido peritoneal

Exactamente 200 pacientes, un 71,2% del total, presentó un aislamiento microbiológico en el líquido peritoneal (líquido peritoneal 1). De ellos, 85 pacientes presentaron un segundo microorganismo en la misma muestra (líquido peritoneal 2) y, en 11, se aisló un tercero (líquido peritoneal 3). Por tanto, 85 pacientes, el 30,2% del total de enfermos, presentaron un aislamiento polimicrobiano en el cultivo del líquido peritoneal. Los 296 gérmenes aislados en total se detallan en la Tabla 11.

Entre el total de los microorganismos, el más frecuente de ellos es *E.coli*, con un total de 102 aislamientos. Se desglosan por especies en la Tabla 12. Le sigue en frecuencia *Enterococcus* spp. con 37 aislamientos (de ellos, 24 corresponden a *E.faecium*) y *Klebsiella* spp. con 33.

Entre los microorganismos más frecuentemente aislados en líquido peritoneal, mostramos en la Tabla 13 la asociación del resultado del cultivo con el diagnóstico de la IIA. Vemos que el 60,8% de los aislamientos de *E.coli* suceden en IIAs relacionadas con intestino delgado y grueso, que *Streptococcus* spp. es más frecuente en muestras de infecciones de intestino proximal y en abscesos hepáticos, y que *Acinetobacter* spp. se aísla en colecistitis perforadas. El 44,4% de las *Candida* spp. aparecen en muestras de infecciones de tracto superior.

Un total de 56 pacientes (el 19,9% de la población de estudio) presentó un aislamiento de un microorganismo multirresistente en líquido peritoneal. Estos pacientes no presentaron un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria (19,5% vs 20,2%;  $p=0,876$ ).

Entre estas 296 especies aisladas en líquido peritoneal, hay que destacar el aislamiento de 64 gérmenes multirresistentes (21,6%), que se detallan en la Tabla 14, siendo los más frecuentes *E. faecium*, *Pseudomonas* spp. y *E.coli* productor de BLEE. No se han aislado *Staphylococcus* spp. meticilín resistentes.

*Enterococcus* spp.

De las muestras peritoneales, 37 fueron positivas para *Enterococcus* spp. entre las que *E. faecium* (24) y *E. faecalis* (7) fueron las especies más frecuentes. *E. avium* y *E. durans* se aislaron en muy pocos pacientes.

De los enfermos que presentaron un cultivo positivo a *Enterococcus* spp. en líquido peritoneal, el 48,6% provenía del ámbito comunitario y el 65,7% ingresó en la UCI en situación de shock séptico. No hubo una asociación significativa con un mayor desarrollo de infecciones nosocomiales (17,1% vs 22,8%;  $p=0,453$ ), y tampoco los pacientes con aislamiento de enterococos en líquido peritoneal precisaron significativamente de más reintervenciones quirúrgicas durante su ingreso en la UCI (28,6% vs 25,2%;  $p=0,669$ ). Tampoco estos pacientes presentaron una mayor mortalidad (42,9% vs 41,9%;  $p=0,912$ ). Se detalla en la Tabla 15.

1.C. Origen comunitario *versus* nosocomial de la infección. Diferencias entre ambas cohortes

#### 1.C.1. Diferencias generales

Las características basales de los pacientes según si ingresan desde su domicilio o desde las plantas de hospitalización se muestran en la Tabla 16. Los enfermos con mayor edad, y con comorbilidades como la *diabetes mellitus* y la insuficiencia cardíaca tendían a presentar infecciones de origen comunitario. Por otro lado, los pacientes con antecedentes de neoplasias presentaron significativamente más IIAs de origen nosocomial.

Las colecistitis perforadas son patologías más que ingresan significativamente más desde el ámbito comunitario, mientras que los abscesos se diagnostican significativamente más en el hospitalario.

El índice de APACHE II tiende a ser mayor en los pacientes con infecciones comunitarias que en las nosocomiales, 17(13-23) vs 16(12-20), aunque no llega a la significación estadística, al igual que el fallo hemodinámico.

Se intervinieron más rápido (<12 horas) los pacientes diagnosticados en la planta de hospitalización que los pacientes que ingresan desde domicilio, rozando la significación estadística: 38,3% vs 27,5%,  $p=0,053$ . Sin embargo, más allá de las 12 horas hay una tendencia a que se controle el foco antes a los pacientes con infecciones comunitarias.

Los enfermos con IIAs de origen nosocomial desarrollaron significativamente más infecciones nosocomiales durante su ingreso en la UCI y presentaron estancias hospitalarias más prolongadas. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad hospitalaria (44,4% vs 39,1%;  $p=0,363$ ).

La mortalidad asociada al origen comunitario o nosocomial de cada diagnóstico etiológico se muestra en la Tabla 17. Existe una mayor mortalidad significativa en los pacientes con colecistitis perforadas de origen comunitario, y los que presentan colecciones hepáticas o pancreáticas de origen nosocomial.

#### 1.C.2. Diferencias microbiológicas según origen comunitario *versus* nosocomial

##### 1.C.2.a. Hemocultivos

Los aislamientos en los distintos hemocultivos según si el origen del paciente es comunitario o bien nosocomial se muestran en la tabla 17. *E.coli* es un germen de aislamiento más frecuente en sepsis comunitarias. Tres pacientes con candidemias y una bacteriemia por *P.aeruginosa* procedían de la comunidad.

### 1.C.2.b. Líquido peritoneal

Los 296 aislamientos obtenidos de líquido peritoneal pueden tener un origen comunitario o nosocomial. En la Tabla 19 se detallan las frecuencias de estos microorganismos en función de dicho origen.

Se observa como *E.coli* se aísla en mismos porcentajes en ambos ámbitos. Son más frecuentes en la comunidad *Klebsiella* spp, *Proteus* spp. y *Streptococcus* spp, y en el ámbito nosocomial, *Enterobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.

De los 85 pacientes que presentaron un aislamiento polimicrobiano en muestras peritoneales, 43 provenían de la comunidad y 42 del ámbito hospitalario.

### 1.C.2.c. Microorganismos multirresistentes

Los microorganismos multirresistentes aislados bien en hemocultivos al ingreso en la UCI bien en muestras de líquido peritoneal, se presentaron en un total de 67 pacientes del total de los enfermos intervenidos por una IIA, o sea, en 1 de cada 4 pacientes.

Vemos que hay una diferencia significativa entre el origen comunitario o nosocomial de estos enfermos ( $p=0,017$ ), como se muestra en la Tabla 20. El 30,5% de los pacientes que ingresan en la UCI tras intervenir de una IIA de origen nosocomial presenta un aislamiento de germen multirresistente en hemocultivo y/o en líquido peritoneal, mientras que esto sucede sólo en el 18,3% de los pacientes ingresan desde el ámbito comunitario.

Los microorganismos multirresistentes se especifican en la Tabla 21. No hay diferencias significativas entre el aislamiento de los mismos en infecciones comunitarias o nosocomiales, salvo *Pseudomonas* spp, que tiende a aislarse con más frecuencia en muestras nosocomiales, aunque sin llegar a la significación (3,3% vs 8,6%;  $p=0,055$ ).

### 1.D. Infecciones nosocomiales durante la estancia en la UCI

El 22,1% de los pacientes (62 pacientes) desarrolló alguna infección nosocomial durante su estancia en la UCI, como muestra la Tabla 22. De estos 62 pacientes, 17 presentaron más de una infección nosocomial. Entre las infecciones nosocomiales, la más relevante fue la neumonía asociada a ventilación mecánica.

En la Tabla 23 se muestran los factores de riesgo para desarrollo de infecciones nosocomiales. Tanto los pacientes con infecciones de origen nosocomial como los que ingresan en la UCI en situación de shock séptico presentan una tendencia significativamente mayor a padecer infecciones nosocomiales. No se observó relación con la gravedad al ingreso en la UCI medida por el APACHE II ni con el aislamiento de patógenos multirresistentes en hemocultivo y/o en líquido peritoneal.

El valor del SOFA respiratorio >2 presentó una mayor relación, no sucediendo así con el valor >2 del SOFA renal ni del cardiovascular.

Aunque las estancias fueron más prolongadas en los pacientes que desarrollaron infecciones nosocomiales, ni la mortalidad en la UCI ni la hospitalaria fueron significativamente mayor, las presentasen o no.

### 1.E. Reintervenciones quirúrgicas

Tras el ingreso de los pacientes en la UCI, muchos de ellos precisaron de reintervenciones quirúrgicas durante su estancia en la Unidad, un total de 72 pacientes (25,6%). Las causas fueron principalmente drenaje de colecciones o corrección de dehiscencias de suturas previas. No se encontró una relación significativa con el aislamiento de gérmenes multirresistentes, ni con el origen comunitario o nosocomial de los enfermos, como se muestra en la Tabla 24.

Los enfermos más graves no precisaron de más reintervenciones quirúrgicas. El aislamiento de enterococos en líquido peritoneal tampoco fue un factor de riesgo, ni tampoco un control del foco precoz o tardío. Las patologías del tracto superior y las colecciones hepáticas y pancreáticas fueron más susceptibles de ser reintervenidas que otros diagnósticos quirúrgicos.

Aunque las estancias fueron significativamente más prolongadas, los pacientes reintervenidos no presentaron mayor mortalidad en la UCI ni en el hospital.

## **2. Factores pronósticos**

2.A. Análisis bivariante de mortalidad de los pacientes con infecciones intraabdominales

El análisis bivariante de los factores de riesgo asociados a la mortalidad se detalla en la Tabla 25.

Al analizar las características basales de los pacientes con patología abdominal en el momento de su hospitalización en la UCI, observamos una significativa mayor edad entre aquellos que fallecieron durante su estancia hospitalaria frente a los que no (mediana de 70 vs. 62 años,  $p<0,001$ ). En cuanto al sexo, las mujeres tuvieron mayor supervivencia, con  $p=0,013$ .

Los pacientes diabéticos o con EPOC presentaron significativamente mayor mortalidad. Por otro lado, tanto la gravedad, medida ésta con el índice APACHE II [20 (16-25) vs 15 (11-19)], como el grado de disfunción de órganos, cuantificado mediante la escala SOFA [9 (6-11) vs 5 (3-8)] fueron significativamente superiores en aquellos pacientes que fallecieron frente a los que sobrevivieron a la estancia en el hospital, ambas con  $p<0,001$ .

Entre los fallecidos, predominaban significativamente los pacientes que ingresaron en la UCI en situación de shock séptico. Del total de pacientes, 25(8,9%) fallecieron en las primeras 24 horas, con una mediana de valor de APACHE II de 24 puntos.

Como se muestra en este análisis general, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad ni entre las horas prequirúrgicas ni entre los periodos de tiempo prequirúrgicos. Tan solo un tratamiento antibiótico adecuado en la UCI junto con un control del foco precoz se asoció significativamente a una mayor supervivencia ( $p=0,017$ ).

El porcentaje de mortalidad de los 281 pacientes recogidos según los diagnósticos se visualiza con mayor claridad en la Figura 4. La patología de colon fue la que más mortalidad presentó, con un 37,3%, seguida de la patología de yeyuno/íleon, con un 22%.

## 2.B. Análisis multivariante de los pacientes con infecciones intraabdominales

De todos los factores de riesgo que se han asociado con una mayor mortalidad en el análisis bivariante, las que se identificaron como variables independientes de mortalidad hospitalaria fueron la edad [OR=1,03; IC95% (1,01-1,05)], la gravedad al ingreso medida con el índice APACHE II [OR=1,08; IC95% (1,03-1,14)], y la clínica de ingreso en situación de shock séptico [OR=2,76; IC95% (1,41-5,42)]. Se describe en la Tabla 26.

Se ha observado en este análisis que el tratamiento con un antibiótico empírico adecuado junto con la corrección quirúrgica de la causa de sepsis abdominal en menos de 24 horas, es un factor protector de mortalidad hospitalaria [OR=0,49; IC95% (0,27-0,90)]. Se visualiza más gráficamente en la curva de supervivencia de Kaplan-Meier que se muestra en la Figura 5.

### 3. Análisis de los pacientes que presentaron peritonitis secundaria

Como se ha comentado anteriormente, para homogeneizar la muestra y analizar otras variables hemos seleccionado 210 pacientes, todos intervenidos quirúrgicamente tras una peritonitis secundaria. Las causas fueron perforaciones de vísceras huecas o dehiscencias de suturas quirúrgicas que estaban indemnes, por lo que la noxa es la salida de contenido intestinal a cavidad peritoneal. Incluimos las perforaciones de la vesícula biliar.

En este apartado no vamos a adentrarnos de nuevo en la microbiología de la población, aspecto ya analizado en la muestra total de IIAs.

#### 3.A. Características generales de las peritonitis secundarias a perforación de víscera hueca

De estos 210 pacientes, 124(59%) fueron perforaciones de vísceras huecas originadas en la comunidad, y el resto perforaciones nosocomiales o dehiscencias de sutura. Las características basales se muestran en la Tabla 27.

Esta muestra presenta un 41,4% de mujeres y una edad mediana de 68 años (RIC 56-75). Como comorbilidades más prevalentes habría que destacar la *diabetes mellitus* (26,7%), las neoplasias (19,5%) y los antecedentes de tabaquismo (20%).

La mayoría de los pacientes, un 65,7%, ingresó en la UCI en situación de shock séptico, con un valor mediano del APACHE II de 17 (RIC 12-22) puntos y una puntuación en la escala SOFA de 6 puntos (RIC 3-9).

Los diagnósticos etiológicos son mayoritariamente perforaciones de intestino grueso, un 39% (82 casos). Las perforaciones de intestino delgado, donde se incluyen las apendicitis perforadas, van a continuación en frecuencia, con 61 casos (29,0%). Le



siguen las perforaciones de la vesícula biliar (43 casos, 20,5%) y las perforaciones altas (esófago, estómago y duodeno) con 24 casos (11,4%).

Agrupándolos de otro modo, podemos decir que lo más prevalente de nuestra serie son las perforaciones de intestino delgado y grueso (86 casos, 41% del total), aunque si incluimos aquí las apendicitis perforadas sumarían un total de 103 casos, casi la mitad de nuestra población. Le siguen las dehiscencias de sutura a cualquier nivel (50 casos) y las colecistitis perforadas (43 casos). Las perforaciones altas primarias de esófago, estómago y duodeno han sido muy escasas (1, 5 y 8 casos respectivamente).

Un 65,7% (138 pacientes), recibió antibioterapia adecuada en la UCI durante las primeras 24 horas. El 72,3% del total de las peritonitis se intervino quirúrgicamente en las primeras 24 horas. Sin embargo, intervenidos en menos de 24 horas y con antibioterapia adecuada empírica posterior, sólo estuvo el 46,2% del total de los pacientes.

La mortalidad en la UCI fue del 38,1%, y la mortalidad hospitalaria y a los 90 días del 44,3%.

3.B. Diferencias entre origen comunitario *versus* nosocomial de los pacientes con peritonitis secundaria.

En las Figuras 6 y 7 se especifica el porcentaje de pacientes que llega a quirófano desde la comunidad o desde el medio hospitalario, según el origen de la peritonitis. Las patologías de la vesícula biliar ingresan significativamente más desde el ámbito extrahospitalario, mientras que las patologías de colon tienen un mayor predominio nosocomial, por el peso que suponen las dehiscencias de suturas de cirugías previas.

En la Tabla 28 se comparan las características de los pacientes en función del origen comunitario o nosocomial de la infección. No se apreció diferencia en la

gravedad de los pacientes de cada grupo. Los pacientes con peritonitis secundaria de origen nosocomial presentaron más antecedentes tumorales y habían recibido previamente más antibióticos en comparación con los que venían de su domicilio. Los pacientes de origen nosocomial se trataban, igualmente, con más nutrición parenteral, y desarrollaron significativamente un mayor número de infecciones nosocomiales. Estos se intervinieron quirúrgicamente de modo más precoz, en las primeras 12 horas, y su estancia hospitalaria fue más prolongada.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en uno u otro grupo.

### **3.C. Análisis bivariante de mortalidad de los pacientes con peritonitis secundaria**

Los pacientes que fallecen en el total de nuestra muestra de peritonitis secundarias son significativamente más ancianos e ingresan más graves, con más incidencia de shock séptico y fallo de órganos, principalmente hemodinámico y renal. Entre las principales comorbilidades, los pacientes EPOC presentan un peor pronóstico y mayor mortalidad. Las mujeres sobreviven significativamente más que los hombres.

Los resultados de este análisis se detallan en la Tabla 29.

Vemos que la perforación duodenal constituye una entidad de alta mortalidad, aunque la incidencia en nuestra cohorte es baja. Las colecistitis y apendicitis tienen buena supervivencia postquirúrgica. De todos modos, ni la localización anatómica ni el diagnóstico llegan a presentar significación estadística.

Los tiempos de espera prequirúrgicos en horas desde que se realiza el diagnóstico hasta el control del foco no alcanzan significación estadística en cuanto a mortalidad, aunque se observa que, en los supervivientes, se tiende a intervenir con más premura a los pacientes ingresados que se complican que a los pacientes que vienen desde su domicilio, al contrario que entre los fallecidos. No se observan

tampoco diferencias significativas en cuanto a los tiempos prequirúrgicos divididos en periodos de tiempo.

Recibir en la UCI una antibioterapia empírica adecuada sí se asoció a menor mortalidad, con  $p=0,037$ . De igual modo, la antibioterapia empírica adecuada en la UCI combinada con la cirugía en menos de 24 horas, presentó una significativa mayor supervivencia, con  $p=0,027$ .

Los enfermos que precisaron reintervenciones quirúrgicas en la UCI fallecieron significativamente más.

### 3.D. Análisis multivariante de los pacientes con peritonitis secundaria

De todos los factores de riesgo que se asociaron con una mayor mortalidad en el apartado anterior, las que identificamos como variables independiente de mortalidad hospitalaria fueron la edad [OR=1,03; IC95% (1,01-1,06)], la gravedad al ingreso medida con el índice APACHE II [OR=1,08; IC95% (1,02-1,14)], y la clínica de ingreso en situación de shock séptico [OR=2,74; IC95% (1,27-5,91)]. Se detalla en la Tabla 30.

El tratamiento con un antibiótico empírico adecuado junto con un control del foco quirúrgico de la causa de la peritonitis secundaria en menos de 24 horas, constituye un factor protector de mortalidad hospitalaria [OR=0,43; IC95% (0,22-0,87)]. Lo vemos en la curva de supervivencia de Kaplan-Meier en la Figura 5.

### 3.E Análisis de los tiempos prequirúrgicos

Se tarda más en intervenir las perforaciones comunitarias, con una mediana de 17 horas (RIC 8-32 horas). Las peritonitis diagnosticadas en las plantas de hospitalización se intervienen con mayor premura (mediana 12 horas, RIC 4-24 horas).

El grueso de los pacientes, por tanto, se intervinieron quirúrgicamente entre las 12-24 horas (37,1%). El 72,3% del total de las peritonitis se corrigieron quirúrgicamente en las primeras 24 horas desde su diagnóstico.

### 3.E.1. Análisis de pacientes con perforaciones primarias de esófago, estómago y duodeno

Decidimos agrupar estos enfermos debido a su menor incidencia. En total suman 14 pacientes, un 6,66% de la cohorte. En la Tabla 31 se muestra un análisis bivalente de mortalidad de estos pacientes, donde no se observan diferencias significativas en cuanto a los tiempos prequirúrgicos, salvo los 2 pacientes intervenidos más allá de las 48 horas, que sobrevivieron. Todos los pacientes que fallecieron venían desde su domicilio. Aunque hay una tendencia a la significación en cuanto a la edad (fallecen más los más ancianos), los *scores* de gravedad al ingreso en la UCI no alcanzan valor estadístico.

### 3.E.2. Análisis de pacientes con perforaciones primarias de intestino delgado y grueso

Son 86 los pacientes que se intervienen quirúrgicamente tras diagnosticarse de una peritonitis fecaloidea secundaria a una perforación intestinal. Como se visualiza en la Tabla 32, la mitad de los pacientes de esta cohorte sobrevivió, y la otra mitad falleció. Los enfermos que fallecieron ingresaron significativamente más graves, como demuestran los valores de APACHE II y SOFA.

No hay diferencias en cuanto a mortalidad si se valoran los tiempos prequirúrgicos. Sin embargo, sí sobreviven más cuando la antibioterapia empírica en la UCI es la adecuada. Y la supervivencia es significativamente mayor cuando la antibioterapia empírica es la adecuada y la cirugía se realiza en las primeras 24 horas

( $p=0,010$ ). Sobre todo si se controla el foco en las primeras 12 horas, en este grupo ( $p=0,019$ ).

### 3.E.3. Análisis de pacientes con apendicitis aguda perforada

Las características más relevantes de los 17 pacientes que ingresaron en la UCI tras intervenir de una apendicitis aguda perforada se describen en la Tabla 33. En este grupo, la gravedad de los pacientes al ingreso tiende a ser mayor en los que fallecen, con un valor de APACHE II de 22(16-27) vs 13(9-18);  $p=0,027$ .

### 3.E.4. Análisis de pacientes con colecistitis agudas perforadas

Un total de 43 pacientes se intervinieron de perforaciones agudas de la vesícula biliar. En la Tabla 34 se muestran sus características. En este subgrupo, nada alcanza significación estadística, ni siquiera ser mujer o más joven se asocia a mayor supervivencia, como en otros grupos. Lo único que se asocia a mayor mortalidad es la peor situación clínica. El APACHE II de ingreso en la UCI entre los fallecidos alcanza de mediana el valor de 24 (18-27), y entre los que sobreviven 16(13-20).

Tampoco se observa menor mortalidad en cirugías precoces, ni cuando la corrección quirúrgica se asocia a una antibioterapia empírica adecuada.

### 3.E.5. Análisis de pacientes con dehiscencias de sutura a cualquier nivel del tracto digestivo

Se analizan conjuntamente en este apartado los pacientes ya intervenidos previamente que presentan una dehiscencia de la sutura quirúrgica, produciéndose una

peritonitis secundaria. Son 50 los pacientes cuyos datos se analizan en la Tabla 35. Los enfermos que fallecen tienen significativamente más edad que los que sobreviven (72 vs 56;  $p<0,001$ ), e ingresan más graves (APACHE II 20 vs 14;  $p=0,001$ ).

Al igual que los otros grupos, no se observan diferencias significativas en los tiempos prequirúrgicos, ni siquiera asociados a tratamientos antibióticos empíricos adecuados.

#### **4. Factores asociados a la antibioterapia empírica inadecuada**

Debido a la relevancia que ha presentado en los resultados la antibioterapia adecuada en la UCI en las primeras 24 horas de ingreso, hemos analizado los factores que pudiesen asociarse a la administración de una antibioterapia inadecuada.

De la muestra inicial de 281 pacientes intervenidos quirúrgicamente por una sepsis de origen abdominal, a 35 pacientes (el 12,5%) no se les administró una antibioterapia adecuada en la UCI durante las primeras 24 horas. No se pudo evaluar en 55 pacientes, al no presentar aislamientos microbiológicos.

Analizando a los pacientes con IIAs de origen comunitario o nosocomial, vemos que la incidencia de la administración de una antibioterapia empírica inadecuada entre los primeros fue de un 11,1% y entre los segundos de un 14,1%.

##### **4.A. Antibioterapia empírica al ingreso en UCI**

La antibioterapia empírica administrada al ingreso en la UCI se detallan a continuación. La Figura 9 muestra que el 70,5% de los pacientes son tratados con Piperacilina-Tazobactam, y el 23,2% con un carbapenem. Las asociaciones de estos antibióticos con otros grupos como tratamiento empírico se muestran en las Figuras 10

y 11, observándose que se utilizan principalmente en monoterapia y, en segundo lugar de frecuencia, asociados con Vancomicina.

Según si el paciente ingresa desde la comunidad o bien desde el ámbito hospitalario, la antibioterapia empírica es diferente, tal como muestra la Figura 12. El uso de Piperacilina-Tazobactam es más frecuente en las IIAs de la comunidad, mientras que los carbapenemes se administran más en las nosocomiales.

#### 4.B. Antibioterapia administrada antes del ingreso en la UCI

Antes de ingresar en la UCI, 152 pacientes (54,1%) habían recibido algún tratamiento antibiótico. Como muestra la Figura 13, el 62,5% de ellos habría recibido monoterapia con un solo grupo de antibiótico, el 37,5% habría recibido tratamiento con dos antibióticos, y el resto con 3 ó 4 tipos diferentes.

Los 95 pacientes (62,5% del total) tratados con un solo antibiótico recibieron principalmente Piperacilina-Tazobactam (34,7%) o bien Amoxicilina-Clavulánico (26,3%), seguido de un carbapenem (10,5%). El resto fue tratado con una quinolona, o con una cefalosporina.

De los 57 pacientes (37,5% del total) que recibieron 2 familias de antibióticos previo a su ingreso en la UCI, el 64,9% recibió Amoxicilina-Clavulánico y Piperacilina-Tazobactam. Sigue en frecuencia el uso de Piperacilina-Tazobactam más Carbapenemas (12,2%) y Amoxicilina-Clavulánico con Carbapenemas (8,7%).

Por otro lado, el tiempo de administración de antibióticos no ha sido el mismo en todos los pacientes. En la Tabla 36 se muestran los días que los pacientes han sido tratados con antibioterapia. Como se observa, es más frecuente que los pacientes hayan recibido antibioterapia entre 2-5 días antes de ser intervenidos (el 40% de los enfermos). El 42,2% de los pacientes recibieron antibioterapia previo a su ingreso en la UCI durante más de 5 días.

#### 4.C. Factores asociados a la administración de antibioterapia inadecuada al ingreso en UCI

Las variables que se asocian al uso de una antibioterapia adecuada o inadecuada se muestran en la Tabla 37. Excluimos los pacientes en los que la adecuación o no del tratamiento antibiótico no ha sido valorable (55 pacientes).

Se observa una asociación significativa entre el aislamiento de microorganismos multirresistentes, en hemocultivos o en muestras de líquido peritoneal, y la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico. Por otro lado, aunque no significativa, existe también una tendencia a que la prescripción antibioterápica sea inadecuada en los pacientes tratados con antibióticos durante más de 5 días ( $p=0,118$ ).

La mortalidad hospitalaria es significativamente mayor en los pacientes a los que se les administró antibioterapia inadecuada (37,2% vs 60%;  $p=0,012$ ).

### 5. Factores de riesgo de aislamiento de patógenos multirresistentes

El 23,8% de los pacientes de la cohorte total (67 pacientes), presentó un aislamiento de algún germen multirresistente, bien en el hemocultivo de ingreso, bien en muestra de líquido peritoneal, o en ambos. Si el mismo germen se ha aislado en el mismo paciente en ambas muestras, se ha contabilizado como uno.

Los microorganismos multirresistentes aislados se detallan en la Tabla 38, en orden de frecuencia, destacando *E.faecium* (29,9%), *P.aeruginosa* (22,4%) y *E.coli* productor de BLEE (16,4%).

El grupo de pacientes en los que se han aislado gérmenes multirresistentes y hongos en hemocultivos y/o en líquido peritoneal eran más fumadores y tenían más neoplasias como enfermedad de base, como muestra la Tabla 39. Aunque haber



recibido antibioterapia previa no ha sido un factor de riesgo para el aislamiento de gérmenes multirresistentes, sí ha sido muy significativo haber recibido antibioterapia previa durante más de 5 días. Los pacientes con sepsis de origen comunitario han presentado significativamente menos aislamientos de gérmenes multirresistentes. El uso de nutrición parenteral también se ha asociado a un mayor número de aislamientos de estos gérmenes.

La mortalidad hospitalaria no ha presentado significación estadística. De los 67 pacientes, fallecieron 29 (el 43,3%),  $p=0,806$ .

La mortalidad asociada al aislamiento de los más frecuentes fue: *P.aeruginosa* un 56,3%. *E.faecium* un 45%, *E.Coli* productor de BLEE un 18,2% y *Candida* spp un 50%.

Realizando el análisis multivariante sobre estos datos, se observa que de los factores de riesgo que presentaron una relación significativa con el aislamiento de gérmenes multirresistentes, la antibioterapia administrada durante más de 5 días fue la única variable que se asoció de modo independiente [OR=2,36; IC95% (1,02-5,48)]. Se muestra en la Tabla 40.

Por otro lado, el total de gérmenes grampositivos resistentes que se han aislado tanto en líquido peritoneal como en sangre ha ascendido a 23. Analizamos las variables más significativas relacionadas con el aislamiento de estos microorganismos en la Tabla 41, viéndose que hay una asociación significativa con haber recibido antibioterapia previamente durante más de 5 días ( $p=0,038$ ).

De estos 23 pacientes, 9 (39,1%) fallecieron en el hospital. No se observó significación estadística,  $p=0,772$ .



## **V. DISCUSIÓN**

Los pacientes con IIAs que precisan una corrección quirúrgica urgente, constituyen una causa de ingreso muy frecuente en las UCIs. Estos enfermos presentan una alta mortalidad, en nuestra serie de un 35,2% en la UCI y de hasta un 42% en el hospital. De los 281 casos de IIAs, el 23,8% de los pacientes presentó un aislamiento de un microorganismo multirresistente en muestra sanguínea o peritoneal, siendo esto la causa más determinante de la administración de antibioterapia empírica inadecuada.

Del total de las IIAs, el 74,7% fueron debidas a peritonitis secundarias. La mortalidad de esta serie de 210 pacientes es igualmente muy elevada, de un 38,1% de mortalidad en la UCI y de un 44,3% de mortalidad hospitalaria. Esto puede explicarse por la presencia de enfermedades concomitantes, edades avanzadas y por la elevada gravedad que presentan los pacientes a su ingreso, reflejado en los *scores* utilizados. El análisis de los tiempos hasta el control del foco no fue significativamente diferente entre los que sobrevivieron y los que fallecieron, si bien el análisis combinado entre la cirugía precoz y la antibioterapia empírica adecuada en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI sí demostró una asociación estadísticamente significativa.

Mulier en 2003 observa un 30% de mortalidad hospitalaria en su serie de 96 peritonitis postoperatorias(123). Hynninen, en 163 peritonitis secundarias, refleja una mortalidad del 19%, aunque sólo 58 pacientes precisaron el ingreso en la UCI(124).

En un elevado número de casos, cuando se realiza el diagnóstico de la IIA, los pacientes presentan una mala situación clínica (reflejada en los valores de APACHE II y SOFA al ingreso en la UCI), con un cuadro séptico establecido y disfunción de órganos, siendo entonces mayor la mortalidad. Berreta y su equipo(125), en una serie de 242 pacientes con peritonitis secundaria, encuentran que la presencia de valores altos del APACHE II identifica a grupos con mayor riesgo de fallecer, y que el valor de APACHE II  $\geq 16$  es predictor independiente de mortalidad. En nuestro análisis, la mediana del valor del APACHE II fue de 17, tanto en la cohorte de IIAs como en el subgrupo de las peritonitis secundarias.

Van Ruler(28) estudia 229 peritonitis secundarias en 2012, con una mortalidad hospitalaria del 21,8%. La mediana del valor del APACHE II fue de 15, aunque el grupo de los fallecidos presentó una mediana de 19 puntos. En nuestra cohorte, los fallecidos presentaron una mediana del valor del APACHE II de 20 puntos.

La disfunción orgánica secundaria se manifestó principalmente en la hemodinámica de los pacientes, ya que el 64,4% de los pacientes ingresó en la UCI en situación de shock séptico, precisando soporte con drogas vasoactivas. El 21% presentó insuficiencia respiratoria, y el 17,1% insuficiencia renal.

Tridente y cols. han publicado recientemente un trabajo multicéntrico que recoge 977 pacientes con peritonitis fecaloideas ingresados en UCIs europeas(6), con una mortalidad hospitalaria del 28,7%. Las causas que provocaron la peritonitis fueron principalmente perforaciones por enfermedad diverticular (32,1%) y dehiscencias de sutura (31,1%). Concluyen que los factores de riesgo independientes asociados a mortalidad son la edad, el elevado valor del APACHE II, la disfunción renal y hemodinámica en la primera semana de ingreso en la UCI, la hipotermia, el hematocrito bajo y la bradicardia en el primer día de ingreso. Este trabajo muestra una mediana del APACHE II de la muestra de 16.

Un trabajo reciente multicéntrico alemán que estudia pacientes con sepsis grave y shock séptico que ingresan en la UCI, recluta 1011 pacientes, de los cuales 366 presentaban una IIA(64). La mortalidad de este subgrupo a los 28 días fue del 39,2%, valor similar a nuestros resultados.

## **1. Microbiología**

El 27% de los pacientes presentó una bacteriemia al ingreso en la UCI. La tasa de hemocultivos positivos es variable. La serie de Gauzit y cols. que engloba 841 peritonitis comunitarias mostró hasta un 22% de bacteriemias(16). En nuestra serie,

*Escherichia coli* fue el germen más prevalente. Las candidemias estuvieron presentes en 5 pacientes, 3 de ellos tras cirugía de tracto superior. Los gérmenes multirresistentes se aislaron en 13 pacientes y los aislamientos polimicrobianos en 8 pacientes. Hubo un caso en el que se aisló un SAMR en un paciente con una colecistitis perforada. *E.coli* BLEE se aisló en un hemocultivo al ingreso en UCI en un paciente intervenido de un absceso hepático.

El 55% de los pacientes que presentaron una bacteriemia provenían del ámbito comunitario. El 35,7% de ellos presentó una *E.coli*. Los *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp. y los *Streptococcus* spp. le siguieron en frecuencia. Destacar un aislamiento de *P.aeruginosa* y 3 candidemias comunitarias. En los hemocultivos de pacientes con infecciones nosocomiales se aislaron principalmente *E.coli*, *Klebsiella* spp, *Staphylococcus* spp, *Enterobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.

Los aislamientos microbiológicos en el líquido peritoneal de quirófano fueron positivos en el 71,2% de la cohorte. En 11 enfermos se aislaron hasta 3 microorganismos. Igualmente, *E.coli* fue el germen más prevalente, seguido de *Klebsiella* spp. Entre los grampositivos, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* spp. fueron los más frecuentemente aislados, sobre todo *E.faecium*. También destacó el aislamiento de gérmenes anaerobios, sobre todo *Bacteroides fragilis* y *Clostridium* spp. *Candida* spp. se aislaron en 9 cultivos de líquido peritoneal.

Estos resultados son similares a los de otros trabajos. Berreta y cols.(125) recogen los gérmenes aislados en 242 pacientes con peritonitis secundarias generalizadas. En el 56% de ellos se aisló *E.coli*, en el 19,1%, *Enterococcus* spp y en el 12,8% *Klebsiella* spp.

Jang recoge 419 peritonitis, de los que un 39,4% eran perforaciones de colon. Un alto porcentaje de la muestra fueron pacientes de origen comunitario (65,9%). El germen grampositivo más aislado fue *E.faecium*, y el gramnegativo *E.coli*, siendo *E.coli* BLEE significativamente más frecuente en las infecciones nosocomiales que en las comunitarias, con  $p=0,016$ (27).

Entre los gérmenes multirresistentes aislados en líquido el peritoneal de nuestros pacientes, los más frecuentes fueron *E.faecium*, *Pseudomonas* spp. y *E.coli* BLEE.

Como describe la literatura, los microorganismos aislados en líquido peritoneal difieren más si la infección es comunitaria o nosocomial. En nuestra cohorte, de los 296 aislamientos, el 53% procedían de infecciones comunitarias, entre los que predominaron el aislamiento de *Klebsiella* spp. (12,2% vs 5%), *Proteus* spp. (5,7% vs 2,9%) y *Streptococcus* spp. (8,9% vs 2,9%). Por otro lado, entre los aislamientos procedentes de IIAs de origen nosocomial, predominaron *Enterobacter* spp. (10,1% vs 4,5%) y *Pseudomonas* spp. (5,8% vs 2,5%). El aislamiento de *Candida* spp. fue más frecuente en IIAs de origen nosocomial (4,3% vs 1,8%).

Bert y cols.(126) compararon las características microbiológicas de 70 peritonitis bacterianas según su origen comunitario o nosocomial. Se aislaron *Streptococcus* spp. con más frecuencia en los casos comunitarios que en los nosocomiales, y los bacilos gramnegativos al revés, fueron más frecuentes en pacientes de origen nosocomial que comunitario, con  $p<0,05$ .

El estudio de Montravers, francés multicéntrico que describió en 2009 los perfiles microbiológicos de infecciones intraabdominales comunitarias y nosocomiales(29), reclutó 331 pacientes. Entre las infecciones comunitarias se aislaron 540 microorganismos, y en las nosocomiales 289. En los pacientes con infecciones de origen nosocomial se aislaron significativamente mayor número de *Enterococcus faecalis* (33% versus 19%;  $p=0,05$ ) y mayor número de *Pseudomonas aeruginosa* (13% versus 5%;  $p=0,01$ ). Por el contrario, en los pacientes con infecciones comunitarias se aislaron más frecuentemente *E.coli* (72% versus 52%;  $p=0,001$ ) y *Streptococcus* spp. (50% versus 31;  $p=0,01$ ).

El reciente estudio CIAOW (*Complicated intra-abdominal infections worldwide observational study*) de Sartelli(3), recluta 1898 pacientes con IIAs, la mayoría de origen comunitario (86,7%). Los patógenos más frecuentemente aislados en las IIAs comunitarias fueron enterobacterias, estreptococos y algunos anaerobios, principalmente *B.fragilis*. *P.aeruginosa* se aisló en el 5,6% de todas las muestras

peritoneales procesadas, sin diferencia significativa entre el origen comunitario o nosocomial de la infección. Los *Enterococcus* spp. se aislaron más frecuentemente en muestras nosocomiales.

Un trabajo holandés en 2012 analizó 229 pacientes con peritonitis secundaria(28), entre los que recogió 387 aislamientos microbiológicos, la mitad de origen comunitario y la otra mitad nosocomial. Ambos orígenes presentaron la misma proporción de aislamientos de levaduras y de *Pseudomonas* spp. Los enterococos representaron un 20,1% de los aislamientos.

La literatura relaciona el aislamiento de *Enterococcus* spp. con un aumento de la morbimortalidad(91). El trabajo de Sotto y colaboradores(45) muestra que la presencia de *Enterococcus* spp. en muestras perioperatorias era predictora de mortalidad a los 30 días tras el diagnóstico de peritonitis secundarias. Este resultado no estaba influenciado con el tratamiento antibiótico utilizado, lo que sugeriría que el *Enterococcus* spp. tendría un papel principalmente proinflamatorio.

El equipo de español de Sitges publicó un estudio prospectivo observacional que incluyó 200 pacientes con IIAs(127). En 42 pacientes se aislaron *Enterococcus* spp. Fueron factores independientes para la infección postoperatoria por *Enterococcus* spp, el tipo de IIA, el APACHE II > 12 puntos y la antibioterapia empírica inapropiada (cefotaxima más metronidazol).

Sin embargo, el multicéntrico español de Cercenado de 2010(128) que recoge 158 pacientes, con un 24,1% de aislamientos de *Enterococcus* spp, no pudo demostrar una asociación con una mayor mortalidad.

En nuestra cohorte encontramos 7 bacteriemias por *Enterococcus* spp. (9,2%) y 37 aislamientos en muestras peritoneales (12,5%). Estos pacientes no presentaron en nuestra serie ni mayor número de infecciones nosocomiales, ni más reintervenciones quirúrgicas ni mayor mortalidad.



## **2. Origen anatómico de la infección**

El reciente estudio de Dokleštic que evaluó 204 casos de peritonitis secundarias(129) analizó las características clínicas previas de los mismos según las localizaciones anatómicas. Las perforaciones de úlceras gastroduodenales constituyeron la causa más frecuente de peritonitis, seguido de las apendicitis perforadas y las perforaciones de colon. La mortalidad global de esta serie fue muy baja, del 8,8%, aunque con un 50% de morbilidad (infecciones o dehiscencias de la herida, neumonías, íleos paralíticos, fístulas intestinales). Este estudio no especifica la gravedad de los pacientes ni el origen comunitario o nosocomial de los mismos.

### **2.A. Perforaciones del tracto superior**

Las perforaciones gastroduodenales suelen deberse a enfermedades ulcerosas, en pacientes con historia de consumo de AINES. Nuestra serie presenta un escaso número de casos, pues las perforaciones se controlan con suturas simples y únicamente ingresan en la UCI los pacientes con fallos orgánicos o aquellos que precisan esofagectomías o cirugías más complejas.

De los 14 pacientes que presentamos, 9(64,2%) fallecieron en el hospital, con un APACHE II de ingreso mediano de 20. De los fallecidos, el 88,9% presentó una situación de shock. Prácticamente todos se intervinieron en las primeras 24 horas.

Un estudio turco(130) analizó 269 pacientes intervenidos tras una úlcera péptica perforada, en su mayoría hombres (88,8%). Sólo fallecieron 23 pacientes (8,55%). Fueron factores asociados a mortalidad la edad, la demora quirúrgica, la presencia de shock y las cirugías definitivas.

### **2.B. Perforaciones de intestinos delgado y grueso**

La perforaciones de intestino delgado suelen deberse a cuadros adherenciales (12-17% de incidencia tras cirugías abdominales)(131), enfermedad de Crohn, entre un 1 y un 3%(132), y a traumatismos abdominales.

Las perforaciones agudas de colon con peritonitis fecaloidea secundaria suelen deberse a una enfermedad diverticular de colon o a un proceso tumoral. La enfermedad diverticular es en la mayoría de los casos asintomática(133), y en el 0,5% de los casos la sintomatología es una perforación del intestino grueso, que precisa de cirugía urgente. En el cáncer colorrectal, la clínica obstructiva y la perforación de la víscera pueden suceder juntos o aislados (134).

Nuestra serie tiene 86 pacientes intervenidos de urgencia por perforaciones intestinales, con una mortalidad de 50%. Los fallecidos presentaron significativamente mayor gravedad.

Tan y cols. publicaron dos estudios, uno sobre la cirugía en perforaciones de intestino delgado (135) y otro sobre la cirugía en perforaciones de intestino grueso (136), ambos retrospectivos durante 5 años en un hospital terciario de Singapur. En el primer estudio recogieron 47 pacientes con perforaciones de intestino delgado, comunicando una mortalidad del 19,1%. Concluyen que son factores asociados a mortalidad un *score* elevado de gravedad, la presencia de shock y las alteraciones de los niveles plasmáticos de potasio. En el segundo estudio, recogieron 129 pacientes con perforaciones de intestino grueso, principalmente secundarias a enfermedad diverticular y a procesos malignos. Presentan una mortalidad del 15,5%, asociándose igualmente a *scores* elevados de gravedad, y a la creación de estomas.

## 2.C. Apendicitis

La apendicitis aguda es la segunda causa más frecuente de cirugía en patología abdominal en la edad adulta, con una mortalidad que se encuentra entre el 2-14% en la

población mayor de 50 años, debido a un retraso en el tratamiento y a la mayor frecuencia de perforaciones comparado con la población más joven(137).

Nosotros presentamos únicamente 17 casos, con una edad media de 58 años y con una mortalidad del 23,5%. Esta diferencia fue debida a la significativa mayor gravedad que presentaron los 4 pacientes que fallecieron, con una mediana de APACHE II de 22. Llegaron desde su domicilio, y se intervinieron más allá de las 12 horas de ingreso en el hospital.

## 2.D. Colecistitis

La perforación de la vesícula biliar es una complicación infrecuente de la colecistitis aguda, con una incidencia entre el 2-15%, aunque cuando se produce se asocia a una elevada mortalidad sin un tratamiento precoz, entre 12-42%(138). Las colecistitis gangrenosas perforadas pueden diagnosticarse con más retraso, debido a los escasos signos de irritación peritoneal(139).

Una revisión sistemática de casos presenta 198 colecistitis perforadas, con una mortalidad del 10,8%(140). Ni la edad, ni la colelitiasis ni el tipo de perforación en la clasificación de Niemeier se relacionan con el mal pronóstico. Parece haber una asociación con el sexo masculino, con una  $p=0,089$ .

Nosotros presentamos 43 colecistitis agudas perforadas, con una mortalidad del 37,2%. Esta alta mortalidad tuvo una relación muy significativa con la gravedad de los pacientes, pues los que fallecieron ingresaron en la UCI con valores muy elevados en el APACHE II. La edad no se relacionó con la mortalidad, ni tampoco los tiempos quirúrgicos. Tampoco la asociación de cirugía precoz con antibioterapia adecuada. Al igual que en el estudio anterior de Date y colaboradores, se observó una tendencia, aunque no significativa, a que los hombres presenten una mayor mortalidad.

## 2.E. Dehiscencias de sutura

De las 67 peritonitis postoperatorias que estudia Roehrborn en su trabajo(21), el 66% fueron secundarias a dehiscencias de suturas quirúrgicas.

La mortalidad entre los 50 pacientes que ingresaron en nuestra UCI tras intervenir de una dehiscencia de sutura fue del 42%. Los que fallecieron tenían mayor edad, y estaban significativamente más graves. Por tanto, y una vez más, la mortalidad se asoció a la gravedad de los enfermos y a la disfunción de órganos al ingresar en la UCI, más que al momento quirúrgico, ya que no hubo diferencias en la mortalidad al corregirse el defecto en un periodo de tiempo u otro. Tampoco la asociación con la antibioterapia adecuada en la UCI fue significativa.

### **3. Control del foco**

Es lógico pensar que cuánto antes se trate una infección, del tipo que sea, mejor evolución tendrá la misma. Las guías de manejo de infecciones en pacientes críticos hablan de control del foco como uno de los pilares terapéuticos, junto con una antibioterapia empírica adecuada y adecuadas medidas de soporte. Aunque el control del foco *per se* no se asocia a una menor mortalidad en nuestra serie de pacientes, cabría pensar que el control precoz del foco tendría un papel importante en la mejoría de la situación clínica de los enfermos, llegando a la UCI posteriormente con *scores* de gravedad más bajos, ya que como hemos mostrado en los resultados, la peor situación clínica postquirúrgica se asocia a mayor mortalidad, con alta significación estadística.

Analizando el número de horas que sucedieron entre el diagnóstico de la peritonitis secundaria hasta su corrección quirúrgica, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad hospitalaria. El control del foco en las peritonitis comunitarias se realizó en una mediana de 17 horas desde que ingresan en el Servicio de Urgencias del hospital en los pacientes que sobrevivieron, y

en una mediana de 19 horas en los que fallecieron;  $p=0,916$ . Las peritonitis nosocomiales, por su lado, se intervinieron en una mediana de 12 horas desde que se diagnosticaron en la planta de hospitalización en los que sobrevivieron, y de 24 horas en los que no;  $p=0,941$ .

Dividiendo las horas en periodos de tiempo ( $>12$  horas, 12-24 horas, 24-48 horas y  $>48$  horas), tampoco encontramos diferencias estadísticas significativas en cuanto a mortalidad hospitalaria.

¿Qué trabajos hay publicados sobre el control del foco en peritonitis?

En los años 90, Svanes recogió 1292 pacientes con úlceras pépticas perforadas intervenidas entre los años 1935-1990(63). Los retrasos quirúrgicos  $>12$  horas los relaciona con mayor morbilidad, principalmente en pacientes mayores. Aunque el estudio incluye un amplio número de pacientes, queda la duda de si en estos años del siglo XX se trataría a los pacientes con las mismas medidas de soporte que hoy día, y de si el método de recogida de datos de enfermos tan retrospectivos es o no fiable.

Entre los trabajos de la literatura que mejor han estudiado el valor pronóstico del control quirúrgico del foco séptico, están los relacionados con las infecciones de piel y partes blandas.

Boyer y cols.(141) publican un artículo retrospectivo donde incluyen 106 pacientes en situación de shock séptico secundario a infección de partes blandas. Concluye que el tiempo que transcurre entre el diagnóstico y la desbridación quirúrgica es un factor independiente de mortalidad, que establecen en 14 horas. Ya hace varios años que Moss publicó algo parecido estudiando las fascitis necrotizantes en niños(142), aunque no entró en periodos óptimos en los que la intervención quirúrgica mejorase el pronóstico. Estos son trabajos en un tipo de infecciones que presentan unas características y una epidemiología que difieren mucho de las de las IIAs.

Gajic y cols.(143) publicaron un estudio retrospectivo en 2002, donde incluían 77 pacientes ingresados en Unidades de críticos que presentaron perforaciones de

víscera hueca o isquemias/obstrucciones intestinales con presentación atípica. Todos los que no se intervinieron quirúrgicamente (34%), fallecieron. De lo operados, más del 50% sobrevivió. Concluyen que el retraso en la evaluación quirúrgica y la corrección contribuían a la mortalidad, y esto sucedía principalmente en pacientes con alteraciones del nivel de consciencia, pacientes sin signos de peritonismo, pacientes que habían estado tratados con opioides y/o antibióticos, y en pacientes intubados y conectados a ventilación mecánica. En este trabajo, los autores definen “retraso quirúrgico” como la cirugía acontecida >48 horas desde el primer signo clínico, radiológico o analítico. Presentan una mediana de 3 días como tiempo de corrección quirúrgica.

Como se ha comentado en la Introducción de esta tesis, las guías de la *Campaña de Sobrevivir a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign)* de 2012(10), recomiendan el control del foco en la sepsis en las primeras 12 horas. La edición anterior del 2008 (59) aconsejaba su control en las primeras 6 horas. Ambas guías se basan en los trabajos sobre partes blandas nombrados de Moss y de Boyer, en trabajos sobre pancreatitis necrotizantes y en un trabajo de Jiménez del 2001 no específico de IIAs. Marshall publica en 2004 (69) una revisión basada en la evidencia sobre el control del foco en enfermos críticos que se basa también en este trabajo de Jiménez.

El trabajo de Jiménez(66) es una revisión sobre el control del foco en la sepsis. Aboga por una estabilización clínica previa de los pacientes antes del control quirúrgico del foco séptico, como principio general, siempre que sea posible, dándole al control del foco un carácter urgente pero no emergente. Evalúa los estudios sobre el impacto del tiempo en el control del foco en dos procesos, las infecciones necrotizantes de partes blandas y las necrosis pancreáticas infectadas. No se basa en trabajos en otros campos.

El estudio de 977 peritonitis fecaloideas de Tridente(6) especifica que el tiempo estimado desde el inicio de la sintomatología hasta la corrección quirúrgica no presenta impacto en cuanto a supervivencia. El tiempo está contabilizado en días, y esta variable no bien desarrollada en el texto. En este estudio multicéntrico no se incluyen perforaciones esofágicas, gástricas ni duodenales.

En 2011, Singh quiso evaluar los predictores de mortalidad preoperatorios en 84 peritonitis secundarias (62). El retraso en la intervención quirúrgica, junto con la edad, la hiperglucemia y el deterioro de la función renal entre otros, fueron predictores independientes de mortalidad. Los tiempos prequirúrgicos los define como <24 horas y >24 horas. El 25% de los pacientes se intervinieron con retraso quirúrgico (>24 horas), asociándose significativamente a una mayor mortalidad.

Un reciente artículo danés estudia una cohorte de 2668 pacientes con úlceras pépticas perforadas(144). Concluye que cada hora de retraso en la entrada en quirófano se asocia con un 2.4% de posibilidades menos de sobrevivir, en comparación con la hora previa.

Las guías de la Sociedad Francesa de Anestesia y Reanimación publicadas recientemente sobre el manejo de las IIAs(44), recomiendan que si se sospecha una peritonitis por una perforación de una víscera hueca la cirugía debe realizarse lo más tempranamente posible, sobre todo si la situación es de shock séptico. Se basan en estudios retrospectivos, el de Sotto de 2002, el de McGillicuddy de 2009, el de Torer de 2010 y el de Theunissen de 2011, que detallaremos a continuación.

Sotto estudió las variables predictoras de mortalidad en 30 días de 120 peritonitis fecaloideas, donde incluye más de un 10% de pancreatitis intervenidas(45). La edad, el APACHE II, el aislamiento de *Enterococcus* spp. en muestras perioperatorias y el tiempo que discurre entre el diagnóstico y la corrección quirúrgica, fueron las variables que mostró como predictoras. La antibioterapia inadecuada no se relacionó con mayor mortalidad. El tiempo prequirúrgico se valoró en días en este estudio, concluyendo que el que transcurrió en los supervivientes fue de 0(0-3) días y en los fallecidos de 0(0-15) días, con  $p=0,07$ . Estos rangos son poco concretos.

McGillicuddy también estudió variables predictoras de mortalidad en enfermos sometidos a cirugía de urgencia, pero esta vez en 292 pacientes >65 años intervenidos de cirugía colorrectal(145). No todos los pacientes habían presentado peritonitis por perforación de víscera hueca, los diagnósticos eran más diversos. El aumento de mortalidad se relacionó con la edad, la situación de shock séptico, la abundante

pérdida sanguínea en quirófano, el desarrollo de complicaciones y el retraso quirúrgico. No está definido en el estudio lo que consideran retraso quirúrgico.

Torer estudió 56 pacientes intervenidos de una peritonitis postoperatoria (146). Concluyó que una cirugía más allá de las 24 horas desde el diagnóstico aumentaba significativamente la mortalidad, entre otras variables (de los 44 fallecidos, 17 se intervinieron >24 horas,  $O=0,046$ ). Hay que resaltar que en este estudio se incluyen dentro de las peritonitis postoperatorias no sólo las dehiscencias de sutura (25 pacientes), sino también los abscesos intraabdominales (26 pacientes), y otros diagnósticos como una isquemia mesentérica o un absceso pancreático. Como sabemos, los abscesos intraabdominales llevan a peritonitis terciarias en múltiples ocasiones, no siempre tratadas con cirugía urgente por parte de los equipos quirúrgicos, lo cual sesgaría los resultados de este trabajo.

Por último, Theunissen analizó 93 pacientes con peritonitis, 14% de origen comunitario y 86% de origen nosocomial(147). Concluyó que la severidad del cuadro y aislamiento de *Enterococcus* spp. fueron factores independientes de mortalidad. El tratamiento antibiótico empírico adecuado no se relacionó con un peor pronóstico. En cuanto al retraso en la cirugía (>24 horas), tampoco encontró diferencias significativas (de los 70 pacientes que sobrevivieron, el 53% se intervino >24horas, y de los 23 pacientes que fallecieron, el 35%, con p no significativa).

El estudio CIAOW de Sartelli(3), multicéntrico observacional de casi 2000 pacientes con IIAs, bien intervenidas quirúrgicamente o drenadas percutáneamente, encontró como variables predictoras independientes de mortalidad la edad, la presencia de perforaciones en intestino delgado, el ingreso en la UCI, el estado de inmunosupresión del paciente y el retraso quirúrgico >24 horas. Destacar de este trabajo que más de la mitad de los pacientes reclutados presentaban peritonitis localizadas o abscesos, y que sólo el 14,2% del total ingresó en situación de sepsis grave o shock séptico. No hay recogidos *scores* de gravedad.

Por último analizaremos otros dos trabajos que inciden más específicamente en los tiempos prequirúrgicos, y que son recientes.



Uno de ellos, de Bloos y cols.(64), es un estudio alemán multicéntrico, prospectivo, observacional, que incluye 1011 pacientes con sospecha o prueba de cuadro infeccioso con al menos fallo de un órgano. El origen de la infección podía ser abdominal, respiratoria, urogenital, hueso, partes blandas, vía aérea alta, otros y desconocido. 422 pacientes fueron intervenidos para control del foco infeccioso. El principal resultado del estudio fue que el control quirúrgico (o intervencionista) del foco infeccioso en las primeras 6 horas se asoció con un 16% menos de mortalidad a los 28 días. Esta conclusión es de gran interés, pues disminuye a la mitad el tiempo recomendado por la *Surviving Sepsis Campaign*. Sin embargo, aunque suman 366 pacientes con infecciones abdominales, no se especifica el diagnóstico etiológico ni cuántos de estos son intervenidos.

El segundo, un estudio observacional, en un único centro japonés (65), estudia las características de 154 pacientes con perforaciones gastrointestinales de la comunidad, que ingresan en situación de shock séptico. Con un protocolo quirúrgico (por laparoscopia) y antibiótico, relacionan el tiempo desde la admisión hasta la corrección quirúrgica con la mortalidad. La gran mayoría de los pacientes que enrolan son perforaciones de intestino delgado y grueso. A la vez que se prepara el quirófano se comienza la reanimación hemodinámica en función de la PVC, la TAM y la ScvO<sub>2</sub>. El equipo quirúrgico fue el mismo, y la técnica quirúrgica de los diferentes casos también. A todos los pacientes se le administraron antibioterapia de amplio espectro, tipo carbapenemas o Piperacilina-Tazobactam. Identifican dos factores independientes asociados a la supervivencia a los 60 días: la puntuación de SOFA y el tiempo desde la admisión del paciente hasta el inicio de la intervención. Concluyen que si el tiempo es menor a 2 horas, la supervivencia a los 60 días es del 98%, y que si es mayor a 6 horas la supervivencia es del 0%.

Lo más llamativo de este estudio japonés es que los periodos desde la admisión de los pacientes hasta el momento de la intervención es de 3,1 +/- 1,5 horas, y que a pesar de un protocolo muy estricto antibiótico, de reanimación y quirúrgico, presentan una mortalidad del 100% cuando el retraso es superior a 6 horas, cuando tienen sólo 6 pacientes con estas características, por lo que son resultados raramente llamativos.

Como hemos visto, no hay una respuesta clara en la literatura sobre cuándo es el mejor momento de controlar el foco quirúrgicamente. Algunos abogan por una estabilización previa de los pacientes(66;148), pero cabría pensar que sin un control quirúrgico del foco de la infección, los esfuerzos en la estabilización de los pacientes serían en vano, llevándolo inexorablemente al fracaso terapéutico y a la muerte.

Nuestro trabajo analiza exhaustivamente las horas que suceden desde el diagnóstico hasta la corrección quirúrgica en 210 pacientes con peritonitis fecaloideas, no hallando diferencias significativas en cuanto a mortalidad.

#### **4. Antibioterapia empírica inadecuada**

Si la antibioterapia adecuada parece ser un factor de suma importancia para la supervivencia de los pacientes intervenidos por una peritonitis, habría que plantearse cuáles son los factores de riesgo de la administración de una antibioterapia empírica inadecuada. En un principio se asumen las guías de antibioterapia empírica como modelo, pues se realizan según la epidemiología habitual de estas infecciones.

¿Se adecúan estas guías a todas las poblaciones?

La elección de la pauta de tratamiento antimicrobiano empírico inicial en una infección intraabdominal debe considerar tanto la posible microflora bacteriana causal y su patrón de sensibilidad a los antimicrobianos como la existencia de factores coadyuvantes capaces de modificar el curso evolutivo de la infección, como las posibilidades quirúrgicas y el estado clínico del paciente.

En el 2005 se publican unas pautas de tratamiento antibiótico empírico por un Comité de Expertos, utilizando recomendaciones de sociedades científicas, entre ellas la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (23). En el paciente con infección

comunitaria grave, nosocomial, en el inmunodeprimido y en el que ha recibido antibioterapia durante más de 3 días, se aconseja cubrir *P.aeruginosa* y *E.faecalis*, con pautas como Piperacilina-Tazobactam en monoterapia, la asociación de Cefepime más Ampicilina más Metronidazol, o bien la monoterapia con un carbapenem. Sólo en casos de peritonitis terciarias aconsejan cubrir cocos grampositivos resistentes a betalactámicos (con Vancomicina, Teicoplanina o Linezolid) con la posibilidad de añadir un anfifúngico para cubrir *Candida* spp.

Las guías de la IDSA publicadas en 2010(38), no recomiendan la cobertura antibiótica de *Pseudomonas* spp, *Enterococcus* spp y *Candidas* spp en las IIAs adquiridas en la comunidad de gravedad moderada. Tampoco recomienda el uso de Ampicilina (altas tasas de resistencias de *E.coli* comunitario) ni de Clindamicina (altas tasas de resistencia de *B.fragilis*). En IIAs de la comunidad de alto riesgo (APACHE>15, edad avanzada, fallo de órganos, hipoalbuminemia, presencia de neoplasia, etc), se recomienda una antibioterapia empírica de amplio espectro bien en monoterapia (carbapenemas o Piperacilina-Tazobactam) o en tratamiento combinado (quinolonas o cefalosporinas antipseudomónicas con Metronidazol). Hay que ser cautelosos con el uso de las quinolonas, pues cada vez es más prevalente el *E.coli* resistente a este antibiótico en la comunidad. Se recomienda cubrir los *Enterococcus* spp, pero no SAMR ni los hongos. A los pacientes con IIAs nosocomiales se les debe tratar empíricamente según los datos microbiológicos locales. Los antifúngicos se recomiendan si crece *Candida* spp en muestras peritoneales, con Fluconazol inicialmente o con una equinocandina en los casos de resistencia o de shock séptico. Se debe cubrir *Enterococcus* spp. y SAMR en pacientes con factores de riesgo.

En nuestro medio, un porcentaje muy alto de pacientes, el 70,5%, se trata con Piperacilina-Tazobactam en monoterapia a su ingreso en la UCI. El 77,8% de las infecciones comunitarias y el 48,4% de las nosocomiales. También se utiliza monoterapia con carbapenemas, el 9,8% de las infecciones intraabdominales comunitarias y el 13,3% de las nosocomiales. Ambas se asocian en ocasiones a un segundo antibiótico, que suele ser Vancomicina o un aminoglucósido. La asociación con Vancomicina tanto de Piperacilina-Tazobactam como de los carbapenemas, se realiza con más frecuencia en las infecciones nosocomiales (5,5% y 18,8%

respectivamente), pensando el clínico en la posibilidad de que se aísle un germen grampositivo multirresistente, como el *E.faecium*.

Como hemos mostrado en nuestros resultados, es el aislamiento de estos gérmenes multirresistentes los principales causantes de la administración de una antibioterapia empírica inadecuada. De los 35 pacientes, en el 57,1% de ellos se aisló un microorganismo multirresistente en hemocultivo y/o en líquido peritoneal. Los pacientes que recibieron antibioterapia empírica inadecuada presentaron significativamente mayor mortalidad, y una tendencia a una estancia hospitalaria más prolongada, sin presentar mayor gravedad significativa medida por las escala de APACHE II y SOFA.

Tenemos que apuntar que en 55 pacientes no se pudo saber si la antibioterapia empírica fue adecuada o no, pues no se aislaron microorganismos en las muestras orgánicas. No obstante, nos hacemos cargo del bajo número de pacientes analizados.

Igualmente, en un estudio español multicéntrico en el que sólo el 2.1% de los pacientes requirió ingreso en la UCI, la antibioterapia inadecuada se asoció a una mayor mortalidad, a mayores tasas de reintervenciones quirúrgicas y a un mayor número de reingresos(33).

En un estudio en nuestra UCI(1) se ha analizado una cohorte de 406 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de sepsis, durante un periodo de 5 años. Se recogieron todas las variables posibles que pudiesen incidir sobre la mortalidad: edad, sexo, enfermedades previas, foco de sepsis, clínica de presentación. Infección comunitaria u hospitalaria, microorganismo causante, bacteriemia, gravedad al ingreso (APACHE II y SOFA), fallo de órganos y antibioterapia al ingreso en UCI. Tras ajustar por variables de confusión, en el análisis multivariante, se demostró que la antibioterapia empírica inapropiada fue un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria (OR 8,14; IC95% 1,98-33,5) en pacientes con sepsis “no quirúrgicas”, mientras que la antibioterapia adecuada fue un factor protector en pacientes con sepsis “quirúrgicas” (OR 0,37; IC95% 0,18-0,77). Hay que resaltar que la antibioterapia empírica no influía al evaluar la mortalidad precoz, es decir, en aquellos pacientes que fallecían en los primeros 3 días de estancia en la UCI. En este

estudio se observó que la antibioterapia adecuada se asociaba a una reducción del riesgo de muerte del 19,8% en los pacientes que ingresaron por sepsis, del 23,1% en los que ingresaron por sepsis grave y del 43,9% en los que ingresaron en situación de shock séptico.

Rodríguez y cols.(83) publicaron en el 2006 un ensayo clínico doble ciego y controlado por placebo en pacientes críticos quirúrgicos con interesantes resultados. En este ensayo se administraron altas dosis de inmunoglobulinas a pacientes con sepsis grave quirúrgica. No se halló diferencias de mortalidad entre los dos brazos del estudio. Sin embargo, cuando se eliminaron del análisis los 8 pacientes que habían recibido antibioterapia empírica inadecuada, la mortalidad fue significativamente menor en el grupo del tratamiento. Ello resalta la importancia del tratamiento antibiótico adecuado en los pacientes con infección intraabdominal.

## **5. Control del foco asociado a antibioterapia empírica adecuada**

Esto debe hacernos pensar en que no es sólo la corrección quirúrgica del defecto anatómico lo que influye en la supervivencia de los enfermos con peritonitis. La antibioterapia empírica adecuada es, como veremos, de suma importancia. El 71,8% de los pacientes que sobrevivieron en nuestro estudio, presentó una adecuada antibioterapia desde el ingreso en la UCI. Entre los *exitus* hospitalarios, sólo el 58,1% tuvo antibioterapia empírica adecuada ( $p=0,037$ ).

Más significativo es aún si se unen ambas variables. De este modo, la combinación de una corrección quirúrgica precoz en las primeras 24 horas desde el diagnóstico con una antibioterapia empírica adecuada posterior en la UCI, se asoció de modo independiente a una mayor supervivencia. Este dato tiene importancia clínica, y debe ser valorado por los facultativos en su práctica diaria.

## 6. Papel de los microorganismos multirresistentes

Por tanto, y debido a la importancia de la antibioterapia empírica adecuada, es crucial detectar qué pacientes presentan mayor riesgo de tener un aislamiento de gérmenes multirresistentes. El 23,8% de nuestra cohorte presentó un aislamiento de uno de estos gérmenes en hemocultivo y/o en líquido peritoneal. El aislamiento de los mismos no se asoció a una mayor mortalidad, como se muestra en el análisis bivalente (23,3% *versus* 24,6%).

Swenson y cols. estudiaron las características de los pacientes que se asociaban a un alto riesgo de aislamiento de patógenos multirresistentes(149). Analizaron más de 2000 pacientes con IIAs, 1182 de ellos con datos microbiológicos. Los dos patógenos más frecuentemente aislados en más del 25% de las infecciones nosocomiales fueron *Enterococcus* spp. y *Candida* spp. Los factores asociados con la aparición de microorganismos multirresistentes fueron el origen nosocomial de las IIAs, el uso de corticoides, pacientes con trasplantes de órganos sólidos, la presencia de enfermedad hepática o enfermedad pulmonar y el origen duodenal de la infección.

El tratamiento antibiótico de amplio espectro previo es otro importante factor de riesgo para la aparición de bacilos gramnegativos multirresistentes en IIA. Un estudio comparó dos pautas antibióticas (Piperacilina-Tazobactam *versus* Ceftriaxona/Metronidazol) para tratar IIAs con la aparición de nuevos microorganismos en la flora intestinal tras 2 semanas de tratamiento(150). Se observó la aparición de enterobacterias resistentes a ambas pautas, 12.2% de los que recibieron Piperacilina-Tazobactam y 17.1% de los que se trataron con cefalosporinas. Por tanto, la colonización entérica con gérmenes multirresistentes puede preceder a una potencial infección y ser causa de la inadecuación de un tratamiento empírico(151).

En el estudio de Seguin, prospectivo observacional realizado en un hospital francés, que incluyó 93 pacientes con peritonitis secundaria, se observó que la presencia de bacterias multirresistentes, con una incidencia del 15%, se asociaba de

modo significativo con la estancia hospitalaria preoperatoria, con el uso de tratamiento antibiótico previo y con la duración y las modificaciones en los antibióticos postoperatorios(152).

El mismo grupo francés (122) publicó otro trabajo en 2010, donde incluía 115 pacientes ingresados en la UCI por peritonitis nosocomiales. Entre ellos, 20 enfermos (17,4%) presentaron un aislamiento de un microorganismo multirresistente. Encuentran una asociación significativa con la administración de antibioterapia en los 3 meses previos y con el mayor tiempo en días entre el ingreso hospitalario y la relaparotomía y entre la primera cirugía y la relaparotomía. No apreciaron diferencias en cuanto a mortalidad entre ambos grupos.

Como se ha especificado en *Material y Métodos*, hemos incluido en el grupo de microorganismos multirresistentes las enterobacterias BLEE, los gérmenes gramnegativos no fermentadores, *E.faecium*, gérmenes grampositivos resistentes a oxacilina y hongos, sumando 67 microorganismos.

En el subgrupo de los gérmenes grampositivos multirresistentes, analizado separadamente, incluimos los *E.faecium* y los resistentes a oxacilina, sumando en total 23 pacientes. Aunque no son números elevados, podemos aproximarnos discretamente a los factores de riesgo asociados a su aislamiento.

Al igual que en otros trabajos, la antibioterapia previa a la toma de muestras es un factor de riesgo de aparición de multirresistentes. El 54,1% de todos los pacientes con infecciones intraabdominales recibió algún antibiótico previo a su ingreso en la UCI. La mayor parte de ellos estuvo tratada con un solo antibiótico (62,5%), y un número no desdeñable con 2 antibióticos (37,5%) ó 3 antibióticos (13,8%). De los que recibieron antibioterapia previa, 88 de ellos (57,9%) los recibieron durante menos de 5 días, y el resto durante más de 5 días. Hemos encontrado una relación en nuestra serie entre la administración de antibióticos durante más de 5 días con el aislamiento de algún germen multirresistente en hemocultivo y/o en líquido peritoneal, con significación estadística ( $p=0,002$ ).

La administración de nutrición parenteral previa y el origen nosocomial de la infección también fueron variables asociadas significativamente al aislamiento de

microorganismos multirresistentes, con  $p=0,013$  y  $p=0,017$  respectivamente. Sin embargo, no fueron factores independientes en el análisis multivariante, donde la única variante independientemente asociada fue la administración de antibioterapia previamente durante más de 5 días.

El aislamiento de gérmenes grampositivos multirresistentes no se asocia a ninguna comorbilidad previa en nuestros pacientes, no son más frecuentes en infecciones nosocomiales, ni se aíslan más en los pacientes que recibieron previamente nutrición parenteral. Sí se asocia, al igual que los anteriores, a la administración de un tratamiento antibiótico previo más de 5 días, un  $p=0,038$ .

Por tanto, aunque la bibliografía describa la antibioterapia previa como un factor de riesgo para el aislamiento de microorganismos multirresistentes, la antibioterapia administrada previamente durante más de 5 días podría ser un dato más específico para el clínico a la hora de valorar el tratamiento antibiótico empírico tras la cirugía de una IIA. Sin embargo, serían necesarios más estudios en esta línea que apoyasen estos resultados.





## **VI. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes con infecciones graves de foco quirúrgico abdominal en situación de sepsis grave o shock séptico que requieren ingreso en la UCI presentan una elevada mortalidad hospitalaria, del 42%. El subgrupo de las peritonitis secundarias alcanza una mortalidad similar, del 44,3%.

2. La gravedad de los pacientes evaluada por la escala APACHE II y la presentación clínica en situación de shock séptico fueron identificadas como variables independientes asociadas a mortalidad en este grupo de pacientes.

3. No encontramos una diferencia significativa relacionada con la mortalidad entre los pacientes con infecciones intraabdominales intervenidas, tras analizar los tiempos prequirúrgicos, ni por horas ni por periodos de tiempo (<12 horas, 12-24 horas, 24-48 horas, >48 horas). Tampoco se halló en el subgrupo de los pacientes intervenidos de una peritonitis secundaria.

4. Sin embargo, la combinación del control del foco en las primeras 24 horas junto con una antibioterapia precoz empírica adecuada al ingreso en la UCI, constituyó un factor protector independiente de mortalidad hospitalaria en ambos grupos de pacientes.

5. En uno de cada cuatro pacientes de toda la cohorte se aisló un germen multirresistente, siendo significativamente más frecuentes en los pacientes con infecciones de origen nosocomial que en las de origen comunitario. Entre los microorganismos más frecuentes, destacan *E.faecium*, *P.aeruginosa* y *E.coli* productor de BLEE. Sólo *P.aeruginosa* presentó una tendencia, aunque no significativa, a aislarse más en muestras peritoneales de origen nosocomial. No encontramos otras diferencias microbiológicas significativas entre estos dos grupos.

6. La mortalidad fue muy elevada en aquellos pacientes que recibieron una antibioterapia empírica inadecuada, alcanzando un 60%. El único factor que identificamos para prescribir una antibioterapia empírica no adecuada fue la presencia de microorganismos multirresistentes.

7. La antibioterapia previa administrada a los pacientes durante más de 5 días se asoció de forma independiente al aislamiento de microorganismos multirresistentes. Este dato debe ser valorado por el clínico a la hora de prescribir el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes con sepsis grave o shock séptico de origen abdominal al ingreso en la UCI.



## **VII. TABLAS Y FIGURAS**

**Tabla 1: Variables clínicas y analíticas asociadas al shock séptico**

Variables hemodinámicas
Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o inferior a dos sd por debajo de lo normal según la edad)
Variables de disfunción orgánica
Hipoxemia arterial ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$ )
Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL or 44,2 $\mu\text{mol/L}$
Anomalías en la coagulación (RIN > 1,5 o aPTT > 60 s)
Íleo (ausencia de borborigmos)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000 $\mu\text{L}^{-1}$ )
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL o 70 $\mu\text{mol/L}$ )
Variables de perfusión tisular
Hyperlactatemia (> 1 mmol/L)
Reducción en llenado capilar o moteado

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

Tabla 2: Escala de APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2)									
Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					



Tabla 3: Escala de SOFA

Puntuación SOFA					
	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio:</b> Po2/Fio2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
<b>Renal:</b> Creatinina/Diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
<b>Hepático:</b> Bilirrubina	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
<b>Cardiovascular</b> PAM o Fármacos	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 ó NA ≤ 0,1	Dopa > 15 ó NA > 0.1
<b>Hematológico:</b> Plaquetas	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
<b>Neurológico:</b> GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

Respiratorio: pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoran si precisa ventilación mecánica.

Renal: Creatinina en mg/dl. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.

Hepático: Bilirrubina en mg/dl.

Cardiovascular: PAM (presión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. Dopa = Dopamina. NA = Noradrenalina o Adrenalina (dosis en mcg/kg/min).

Neurológico: GCS = Glasgow Coma Score

**Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de la IIA en el Hospital Virgen del Rocío, 2010**

Síndromes e infecciones de órgano	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
<b>Peritonitis secundaria comunidad</b>	Amoxicilina-Clavulámico o Ceftriaxona + Metronidazol	Meropenem <sup>1</sup> Metronidazol + Aztreonam <sup>2</sup> Ertapenem <sup>3</sup>
<b>Peritonitis secundaria nosocomial</b>	Piperacilina-Tazobactam	Meropenem <sup>1</sup>
<b>Peritonitis terciaria</b>	Vancomicina + Meropenem + Fluconazol	Tigeciclina <sup>4</sup> + Ceftazidima + Fluconazol
<b>Abscesos intraabdominales postquirúrgicos</b>	Vancomicina + Meropenem	Tigeciclina <sup>4</sup> + Ceftazidima

1. Si el paciente presenta sepsis grave o shock séptico
2. Si alergia a betalactámicos
3. En pacientes con infecciones RAS (relacionadas con la asistencia sanitaria)
4. Si sospecha de infección por *A. baumannii*

**Tabla 5: Dosis recomendadas de antibioterapia empírica**

<b>Antibiótico</b>	<b>Dosis recomendada</b>
<b>Amoxicilina-Clavulámico</b>	1 gr/8h iv
<b>Aztreonam</b>	1 gr/8h iv
<b>Ceftazidima</b>	1-2 gr/8h
<b>Ceftriaxona</b>	1-2 gr/24h iv
<b>Ertapenem</b>	1 gr/24h iv
<b>Fluconazol<sup>1</sup></b>	200 mg/12h iv
<b>Meropenem</b>	1 gr/8h iv
<b>Metronidazol</b>	500 mg/8h iv
<b>Piperacilina-Tazobactam</b>	4 gr/8h iv
<b>Tigeciclina<sup>2</sup></b>	50 mg/12h iv
<b>Vancomicina<sup>3</sup></b>	500 mg /6h iv

1. Dosis de carga, 400 mg/12h iv (4 dosis)

2. Dosis de carga de 100 mg iv

3. Dosis de carga 1 gr. Se recomienda monitorización de niveles séricos

**Tabla 6: Características basales de los pacientes con infecciones intraabdominales.**

<b>Variables</b>	<b>n=281</b> <b>n(%)</b>
Edad*	67(55-75)
Sexo femenino	122(43,4)
<b>Comorbilidad</b>	
• <i>Diabetes mellitus</i>	69(24,6)
• Cirrosis	8(2,8)
• EPOC	25(8,9)
• Fumador	54(19,2)
• Alcoholismo	27(9,6)
• Neoplasia	52(18,5)
• Insuficiencia renal crónica	17(6,0)
• Inmunosupresión	23(8,2)
• Insuficiencia cardíaca	20(7,1)
<b>Diagnósticos</b>	
• Patología esófago/estómago/duodeno	25(8,9)
• Patología yeyuno/ileon	67(23,8)
• Patología colon	86(30,6)
• Colecistitis/Perforación vesícula biliar	59(21,0)
• Absceso hepático/pancreático	22(7,8)
• Absceso interasas	11(3,9)
• Otros	11(3,9)
Origen sepsis comunitaria	153(54,4)
Origen sepsis nosocomial	128(45,6)
<b>Clínica de ingreso en UCI</b>	
• Sepsis grave	100(35,6)
• Shock séptico	181(64,4)

APACHE II*	17(12-22)
SOFA día 1*	7(4-9)
• SOFA respiratorio >2	59(21,0)
• SOFA coagulación >2	18(6,4)
• SOFA hepático >2	15(5,3)
• SOFA cardiovascular >2	170(60,5)
• SOFA renal >2	48(17,1)
Hemocultivo positivo al ingreso	76(27,0)
Aislamiento microbiológico en líquido peritoneal	200(71,2)
Aislamiento de multirresistentes en hemocultivo/líquido peritoneal	67(23,8)
<b>Tiempo hasta cirugía (horas)</b>	
• Ingreso---Intervención quirúrgica (comunitaria)*	20(9-42)
• Diagnóstico---Intervención quirúrgica (nosocomial)*	23(11-48)
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>	
• <12 horas	91(32,4)
• 12-24 horas	89(31,7)
• 24-48 horas	31(11,0)
• >48 horas	70(24,9)
Antibióticos adecuados en primeras 24 horas de UCI	191(68,0)
• Antibiótico adecuado en UCI + Cirugía < 12 horas	60(21,4)
• Antibiótico adecuado en UCI + Cirugía 12-24 horas	58(20,6)
• Antibiótico adecuado en UCI + Cirugía 24-48 horas	21(7,5)
• Antibiótico adecuado en UCI + Cirugía > 48 horas	52(18,5)
Antibiótico adecuado en UCI e intervenidos en <24h	118(42,0)
Reintervención quirúrgica	72(25,0)
Desarrollo de infección nosocomial	62(22,1)
Estancia en UCI (días)*	8(4-17)
Estancia hospitalaria (días)*	25(14-44)
<i>Exitus</i> en la UCI	99(35,2)

<i>Exitus</i> en el hospital	118(42,0)
<i>Exitus</i> a los 90 días	118(42,0)

\*Se expresa con mediana y rango intercuartílico (RIC)

**Tabla 7: Aislamientos microbiológicos en los hemocultivos al ingreso en UCI**

Microorganismos	Hemocultivos 76(27%) n(%)
<b>Aerobios</b>	
Gramnegativos	
<i>Escherichia coli</i>	23(30,3)
<i>Enterobacter cloacae</i> (2), <i>E. aerogenes</i> (2)	4(5,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4(5,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (1), <i>K.pneumoniae</i> (5)	6(7,9)
<i>Proteus mirabilis</i>	3(3,9)
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1(1,3)
Otros: <i>A.hydrophila</i> (2) <i>S.enteritidis</i> (1), <i>H.alvei</i> (2)	5(6,6)
Grampositivos	
<i>Enterococcus faecalis</i> (1), <i>E.faecium</i> (4) <i>E.avium</i> (1), <i>E.gallinarum</i> (1)	7(9,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> MR(1), SAMS (2), <i>S.epidermidis</i> MS (2), <i>S.epidermidis</i> MR(2)	7(9,2)
<i>Streptococcus pneumonia</i> (2), <i>S.anginosus</i> (2), <i>S.intermedius</i> (1), <i>S.milleri</i> (1)	6(7,9)
Otros ( <i>Listeria monocitogenes</i> )	1(1,3)
<b>Anaerobios</b>	
<i>Bacteroides ovatus</i> (1), <i>B.fragilis</i> (1)	2(2,6)
<i>Clostridium</i> spp.	1(1,3)
Otros ( <i>Fusobacterium nucleatum</i> )	1(1,3)
<b>Hongos</b>	
<i>Candida albicans</i>	3(3,9)
<i>Candida no albicans</i> ( <i>C.glabrata</i> )	2(2,6)

MS: metilín sensible

MR: metilín resistente

**Tabla 8: Hemocultivos polimicrobianos**

<b>Microorganismos</b>	<b>Origen de la sepsis</b>	<b>APACHE II</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Exitus hospitalario</b>
<i>K.pneumoniae</i> + <i>E.coli</i>	Comunitaria	10	Colecistitis	NO
<i>S.milleri</i> + <i>E.coli</i>	Comunitaria	16	Tracto superior	SI
<i>E.avium</i> + <i>E.coli</i>	Nosocomial	22	Colecistitis	SI
<i>A.hydrophila</i> + <i>K.oxytoca</i>	Comunitaria	30	Colecistitis	SI
<i>E.faecalis</i> + <i>K.oxytoca</i>	Comunitaria	23	Colecistitis	NO
<i>H.alvei</i> + <i>K.pneumoniae</i>	Comunitaria	13	Colecistitis	SI
<i>E.coli</i> + <i>S.haemolyticus</i>	Comunitaria	31	Colon	SI
<i>K.pneumoniae</i> + <i>C.freundii</i>	Comunitaria	18	Colecistitis	NO



**Tabla 9: Patógenos multirresistentes en hemocultivos según diagnósticos**

	Tracto Superior	Yeyuno/Ileon	Colon	Colecistitis perforada	Absceso hepático/ pancreático	Absceso interasas	Otros	Total
<b>SAMR</b>				1				<b>1</b>
<i>S.epidermidis</i> MR			2					<b>2</b>
<i>E.coli</i> BLEE					1			<b>1</b>
<i>Acinetobacter</i> spp.					1			<b>1</b>
<i>Pseudomonas</i> spp.		1	2				1	<b>4</b>
<i>E.faecium</i>		1	1	1	1			<b>4</b>
<i>C.albicans</i>	1	1				1		<b>3</b>
<i>C.glabrata</i>	2							<b>2</b>

**Tabla 10: Relación de aislamiento de patógenos multirresistentes y *Enterococcus* spp. en hemocultivos con mortalidad**

	<b>Vivos</b> <b>163(58,0)</b> <b>n(%)</b>	<b><i>Exitus</i> hospitalarios</b> <b>118(42,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Multirresistentes en hemocultivos	8(4,9)	10(8,5)	0,228
<i>Enterococcus</i> spp. en hemocultivos	4(2,5)	3(2,5)	0,963

**Tabla 11: Microorganismos aislados en líquido peritoneal**

<b>Microorganismos</b> <b>n=296</b>	<b>Líquido peritoneal 1 200(67,6%) n(%)</b>	<b>Líquido peritoneal 2 85(28,7%) n(%)</b>	<b>Líquido peritoneal 3 11(3,7%) n(%)</b>
<b>Aerobios</b>			
Gramnegativos			
<i>Escherichia coli</i>	96(34,2)	6(2,1)	
<i>Enterobacter</i> spp.	11(3,9)	9(3,2)	1(0,4)
<i>Pseudomonas</i> spp.	8(2,8)	4(1,4)	
<i>Klebsiella</i> spp.	21(7,5)	12(4,3)	
<i>Proteus</i> spp.	7(2,5)	6(2,1)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	3(1,1)	3(1,1)	
Otros	10(3,6)	8(2,8)	1(0,4)
Grampositivos			
<i>Enterococcus</i> spp.	21(7,5)	15(5,3)	1(0,4)
<i>Staphylococcus</i> spp	2(0,7)	1(0,4)	1(0,4)
<i>Streptococcus</i> spp.	9(3,2)	8(2,8)	3(1,2)
Otros	1(0,4)		
<b>Anaerobios</b>			
<i>Bacteroides</i> spp.	3(1,1)	7(2,5)	2(0,7)
<i>Clostridium</i> spp.	3(1,1)	3(1,1)	
Otros	0(0,0)		1(0,4)
<b>Hongos</b>			
<i>Candida albicans</i>	3(1,1)	1(0,4)	1(0,4)
<i>Candida no albicans</i>	2(0,7)	2(0,7)	

**Tabla 12: Especies aisladas en líquido peritoneal.**

Microorganismos	Especies	n=296 n(%)
<i>Escherichia</i> spp.	<i>E.coli</i>	91(30,7)
	<i>E.coli</i> BLEE	11(3,7)
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>E.cloacae</i>	16(5,4)
	<i>E.aerogenes</i>	5(1,7)
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P.aeruginosa</i>	12(4,0)
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>K.oxytoca</i>	4(1,3)
	<i>K.pneumoniae</i>	29(9,8)
<i>Proteus</i> spp.	<i>P.mirabilis</i>	12(4,0)
	<i>P.vulgaris</i>	1(0,3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>A.baumannii</i>	6(2,0)
Otros gramnegativos	<i>Aeromonas hydrophila</i>	1(0,3)
	<i>Citrobacter frundii</i>	2(0,6)
	<i>Veillonella parvula</i>	1(0,3)
	<i>Prevotella bivia</i>	1(0,3)
	<i>Prevotella intermedius</i>	1(0,3)
	<i>Lactobacillus lactis</i>	1(0,3)
	<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	2(0,6)
	<i>Haemophilus parainfluenza</i>	1(0,3)
	<i>Salmonella enteritidis</i>	1(0,3)
	<i>Morganella morganii</i>	3(1,0)
	Otros	5(1,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	2(6,0)
	<i>E.faecalis</i>	7(2,4)
	<i>E.faecium</i>	24(8,1)
	<i>E.durans</i>	2(0,6)
	<i>E.avium</i>	2(0,6)

<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S.aureus</i> MS	2(0,6)
	<i>S.hominis</i> MR	1(0,3)
	<i>S.haemolyticus</i>	1(0,3)
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>S.mitis</i>	1(0,3)
	<i>S.viridans</i>	1(0,3)
	<i>S.pneumoniae</i>	4(1,3)
	<i>S.pyogenes</i>	1(0,3)
	<i>S.anginosus</i>	4(1,3)
	<i>S.intermedius</i>	2(0,6)
	<i>S.costellatum</i>	2(0,6)
	<i>S.agalactiae</i>	1(0,3)
	<i>Streptococcus</i> spp.	2(0,6)
	<i>Streptococcus</i> alfa hemolítico	2(0,6)
Otros grampositivos	<i>Lysteria monocytogenes</i>	1(0,3)
<i>Bacteroides</i> spp.	<i>B.ovatus</i>	2(0,6)
	<i>B.fragilis</i>	10(3,4)
<i>Clostridium</i> spp.	<i>C.perfringens</i>	1(0,3)
	<i>Clostridium</i> spp.	5(1,7)
Otros anaerobios	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1(0,3)
<i>Candida</i> spp.	<i>C.albicans</i>	5(1,7)
	<i>C.tropicalis</i>	2(0,6)
	<i>C.glabrata</i>	1(0,3)
	<i>Candida</i> spp.	1(0,3)

**Tabla 13: Lugar de aislamiento de microorganismos más relevantes observados en muestras peritoneales**

Microorganismos	Tracto superior	Yeyuno/Ileon	Colon	Vesícula	Absceso hepático	Absceso interasas	Otros
<i>E.coli</i>	6	30	35	14	6	7	4
<i>Enterococcus</i> spp.	2	14	7	7	6	1	
<i>Klebsiella</i> spp.	2	9	9	8	1	4	
<i>Enterobacter</i> spp.	3	6	5	3	4		
<i>Streptococcus</i> spp.	4	5	3	1	4	2	1
<i>Proteus</i> spp.		3	7	1	1	1	
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	5	5				
<i>Candida</i> spp.	4	2	2			1	
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1		4			

**Tabla 14: Patógenos multirresistentes totales aislados en líquido peritoneal**

<b>Microorganismos multirresistentes</b>	<b>n=64</b>
	<b>n(%)</b>
<i>E. faecium</i>	24(37,5)
<i>Pseudomonas</i> spp.	12(18,7)
<i>E.coli</i> BLEE	11(17,2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	6(9,4)
<i>C. albicans</i>	5(7,8)
<i>C. no albicans</i>	4(6,3)
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	2(3,1)

**Tabla 15: Aislamiento de *Enterococcus* spp. en líquido peritoneal**

<b>Variables</b>	<b>Enterococos 37(12,5) n(%)</b>	<b>No enterococos 259(87,5) n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo (mujer)	17(48,6)	105(42,7)	0,511
Origen comunitario	17(48,6)	136(55,3)	0,456
Antibioterapia adecuada en UCI	21(60,0)	170(69,1)	0,280
Shock séptico al ingreso en UCI	23(65,7)	158(64,2)	0,864
Reintervenciones quirúrgicas	10(28,6)	62(25,2)	0,669
Infecciones nosocomiales	6(17,1)	56(22,8)	0,453
Mortalidad hospitalaria	15(42,9)	103(41,9)	0,912



**Tabla 16: Características basales según el origen comunitario *versus* nosocomial**

Variables	Comunitario 153(54,4) n(%)	Nosocomial 128(45,6) n(%)	p
Sexo femenino	67(43,8)	55(43,0)	0,890
Edad*	69(57-75)	64(52-74)	<b>0,013</b>
<b>Comorbilidad</b>			
• <i>Diabetes mellitus</i>	46(30,1)	23(18,0)	<b>0,019</b>
• Cirrosis	3(2,0)	5(3,9)	0,323
• EPOC	17(11,1)	8(6,3)	0,154
• Fumador	32(20,9)	22(17,2)	0,430
• Alcoholismo	14(9,2)	13(10,2)	0,776
• Neoplasia	14(9,2)	38(29,7)	<b>&lt;0,001</b>
• Insuficiencia renal crónica	12(7,8)	5(3,9)	0,168
• Inmunosupresión	10(6,5)	13(10,2)	0,270
• Insuficiencia cardíaca	18(11,8)	2(1,6)	<b>0,001</b>
<b>Diagnósticos</b>			
• Patología esófago/estómago/duodeno	11(7,2)	14(10,9)	0,272
• Patología yeyuno/íleon	38(24,8)	29(22,7)	0,669
• Patología colon	44(28,8)	42(32,8)	0,463
• Colecistitis/Perforación vesícula biliar	44(28,8)	15(11,7)	<b>&lt;0,001</b>
• Absceso hepático/pancreático	7(4,6)	15(11,7)	<b>0,026</b>
• Absceso interasas	2(1,3)	9(7,0)	<b>0,014</b>
• Otros	7(4,6)	4(3,1)	0,532
<b>Clínica de ingreso</b>			
• Sepsis Grave	58(37,9)	42(32,8)	0,374
• Shock séptico	95(62,1)	86(67,2)	0,374
APACHE II*	17(13-23)	16(12-20)	0,068
SOFA día 1*	7(4-10)	6(3-9)	0,102

• SOFA respiratorio >2	26(17,0)	33(25,8)	0,720
• SOFA coagulación >2	12(7,8)	6(4,7)	0,282
• SOFA hepático >2	11(7,2)	4(3,1)	0,131
• SOFA cardiovascular >2	100(65,4)	70(54,7)	0,068
• SOFA renal >2	30(19,6)	18(14,1)	0,219
Hemocultivo positivo al ingreso	42(27,5)	34(26,6)	0,867
Aislamiento microbiológico en líquido peritoneal	107(69,9)	93(72,7)	0,577
<b>Tiempo hasta cirugía (horas)</b>			
• Ingreso---Intervención quirúrgica (comunitaria)*	20(9-42)	---	
• Diagnóstico---Intervención quirúrgica (nosocomial)*	---	23(11-48)	
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	42(27,5)	49(38,3)	<b>0,053</b>
• 12-24 horas	56(36,6)	33(25,8)	<b>0,052</b>
• 24-48 horas	22(14,4)	9(7,0)	<b>0,050</b>
• >48 horas	33(21,6)	37(28,9)	0,157
Antibióticos adecuados en UCI en primeras 24 h	102(66,7)	89(69,5)	0,500
• Antibiótico adecuados en UCI + Cirugía < 12 horas	27(17,6)	33(25,8)	0,098
• Antibiótico adecuados en UCI + Cirugía de 12-24 horas	36(23,5)	22(17,2)	0,191
• Antibiótico adecuados en UCI + Cirugía de 24-48 horas	14(9,2)	7(5,5)	0,242
• Antibiótico adecuado en UCI + Cirugía > 48 horas	25(16,3)	27(21,1)	0,307
Antibiótico adecuado e intervenidos en <24h	63(41,2)	55(43,0)	0,762
Reintervención quirúrgica	36(23,5)	36(28,1)	0,379
Desarrollo de infección nosocomial	24(15,7)	38(29,7)	<b>0,005</b>
Estancia en UCI (días)*	7(3-13)	11(6-18)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia hospitalaria (días)*	19(9-30)	36(24-54)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Exitus</i> en la UCI	59(38,6)	40(31,3)	0,201
<i>Exitus</i> en el hospital	68(44,4)	50(39,1)	0,363
<i>Exitus</i> a los 90 días	68(44,4)	50(39,1)	0,363

\*Se expresan con mediana y RIC

**Tabla 17: Mortalidad hospitalaria por patologías según origen nosocomial *versus* comunitario**

DIAGNOSTICOS	MORTALIDAD HOSPITALARIA		p
	COMUNITARIA n(%)	NOSOCOMIAL n(%)	
Patología esófago/estómago/duodeno	9(13,2)	3(6,0)	0,199
Patología yeyuno/ileon	13(19,1)	13(26,0)	0,373
Patología colon	23(33,8)	21(42,0)	0,364
Colecistitis/Perforación vesícula	16(23,5)	2(4,0)	<b>0,004</b>
Absceso hepático/pancreático	2(2,9)	7(14,0)	<b>0,025</b>
Absceso interasas	1(1,5)	4(8,0)	0,082
Otros	4(5,9)	0(0)	0,081
<b>TOTAL</b>	<b>68(57,6)</b>	<b>50(42,4)</b>	

**Tabla 18: Aislamientos en hemocultivos. Diferencias entre origen comunitario versus nosocomial. p=0,402**

<b>Microorganismo</b>	<b>Comunitario 42(55,3) n(%)</b>	<b>Nosocomial 34(44,7) n(%)</b>
<i>E.coli</i>	15(35,7)	8(23,5)
<i>Enterobacter</i> spp.	1(2,4)	3(8,8)
<i>Pseudomonas</i> spp.	1(2,4)	3(8,8)
<i>Klebsiella</i> spp.	2(4,8)	4(11,8)
<i>Proteus</i> spp.	1(2,4)	2(5,9)
<i>Acinetobacter</i> spp.	0(0,0)	1(2,9)
<i>Otros gramnegativos</i>	5(11,9)	0(0,0)
<i>Enterococcus</i> spp.	4(9,5)	3(8,8)
<i>Staphylococcus</i> spp.	3(7,1)	4(11,8)
<i>Streptococcus</i> spp.	3(7,1)	3(8,8)
<i>Otros grampositivos</i>	1(2,4)	0(0,0)
<i>Bacteroides</i> spp.	1(2,4)	1(2,9)
<i>Clostridium</i> spp.	1(2,4)	0(0,0)
<i>Otros anaerobios</i>	1(2,4)	0(0,0)
<i>Candida albicans</i>	1(2,4)	2(5,9)
<i>Candida no albicans</i>	2(4,8)	0(0,0)

**Tabla 19: Aislamientos en líquido peritoneal. Diferencias entre origen comunitario o nosocomial. P=0,042**

<b>Microorganismos</b>	<b>Comunitario 157(53,0) n(%)</b>	<b>Nosocomial 139(47,0) n(%)</b>
<i>E.coli</i>	54(34,4)	48(34,5)
<i>Enterobacter</i> spp.	7(4,5)	14(10,1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	4(2,5)	8(5,8)
<i>Klebsiella</i> spp.	16(10,2)	7(5,0)
<i>Proteus</i> spp.	9(5,7)	4(2,9)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3(1,9)	3(2,2)
Otros gramnegativos	14(8,9)	5(3,6)
<i>Enterococcus</i> spp.	17(10,8)	20(14,4)
<i>Staphylococcus</i> spp.	3(1,9)	3(2,2)
<i>Streptococcus</i> spp.	14(8,9)	4(2,9)
Otros grampositivos	1(0,6)	0(0,0)
<i>Bacteroides</i> spp.	7(4,5)	5(3,6)
<i>Clostridium</i> spp.	4(2,5)	2(1,4)
Otros anaerobios	1(0,6)	0(0,0)
<i>Candida albicans</i>	1(0,6)	4(2,9)
<i>Candida no albicans</i>	2(1,2)	2(1,4)

**Tabla 20: Aislamiento de microorganismos multirresistentes en hemocultivo y/o peritoneo. Diferencias entre origen comunitario *versus* nosocomial. P=0,017**

	Comunitario n(%)	Nosocomial n(%)	TOTAL PACIENTES n=281
<b>SI</b>	28(18,3)	39(30,5)	67(23,8)
<b>NO</b>	125(81,7)	89(69,5)	214(76,2)

**Tabla 21: Tipos de microorganismos multirresistentes aislados en sangre y/o líquido peritoneal según origen comunitario *versus* nosocomial**

Microorganismo multirresistente	Comunitario 28(41,8) n(%)	Nosocomial 39(58,2) n(%)	p
<i>E.faecium</i>	9(5,9)	11(8,6)	0,379
<i>Pseudomonas</i> spp.	5(3,3)	11(8,6)	<b>0,055</b>
<i>E.coli</i> BLEE	6(3,9)	5(3,9)	0,995
<i>Candida</i> spp.	3(2,0)	7(5,5)	0,114
<i>Acinetobacter</i> spp.	2(7,1)	3(7,7)	NS
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	1(3,6)	1(2,6)	NS
SAMR	0	1(2,6)	NS
<i>S.epidermidis</i> MR	2(7,1)	0	NS

NS =no significativo

**Tabla 22: Desarrollo de infecciones nosocomiales en la UCI**

Tipo de infección nosocomial	n=62 n(%)
Bacteriemia primaria	15(24,2)
Bacteriemia relacionada con catéter	11(17,8)
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	19(30,6)
Otros	17(27,4)



**Tabla 23: Factores de riesgo para desarrollo de infecciones nosocomiales**

Variables	Desarrollo de infección nosocomial		p
	SI 62(22,0) n(%)	NO 219(78,0) n(%)	
Sexo femenino	25(40,3)	97(44,3)	0,578
Edad*	62(49-73)	68(57-76)	<b>0,045</b>
<b>Diagnósticos</b>			
• Patología tracto superior	7(11,3)	18(8,2)	0,453
• Patología yeyuno/ileon	20(32,3)	47(21,5)	0,078
• Patología colon	22(35,5)	64(29,2)	0,345
• Colecistitis/perforación vesícula biliar	5(8,1)	54(24,7)	<b>0,005</b>
• Absceso hepático/pancreático	5(8,1)	17(7,8)	0,938
• Absceso interasas	1(1,6)	10(4,6)	0,290
• Otros	2(3,2)	9(4,1)	0,751
Origen comunitario	24(38,7)	129(58,9)	<b>0,005</b>
Shock séptico	48(77,4)	133(60,7)	<b>0,015</b>
APACHE II*	19(14-23)	16(12-22)	0,128
SOFA día 1*	7(5-10)	7(4-10)	0,446
• SOFA respiratorio>2	22(35,5)	37(16,9)	<b>0,002</b>
• SOFA cardiovascular>2	41(66,1)	129(58,9)	0,304
• SOFA renal>2	12(19,4)	36(16,4)	0,590
Hemocultivo positivo	16(25,8)	60(27,4)	0,803
<i>Enterococcus</i> spp. en líquido peritoneal	6(9,7)	29(13,2)	0,453
Aislamiento de patógenos multirresistentes en hemocultivo y/o líquido peritoneal	18(29,0)	49(22,4)	0,277
Nutrición parenteral previa	11(17,7)	17(7,8)	<b>0,021</b>
<b>Tiempos prequirúrgicos</b>			

• <12 horas	14(22,6)	77(35,2)	0,062
• 12-24 horas	30(48,4)	59(26,9)	<b>0,001</b>
• 24-48 horas	5(8,1)	26(11,9)	0,398
• >48 horas	13(21,0)	57(26,0)	0,416
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	42(67,7)	149(68,0)	0,965
• Antibioterapia en UCI + Cirugía<12h	10(16,1)	50(22,8)	0,256
• Antibioterapia en UCI + Cirugía 12-24h	18(29,0)	40(18,3)	0,064
• Antibioterapia en UCI + Cirugía 24-48h	4(6,5)	17(7,8)	0,729
• Antibioterapia en UCI + Cirugía>48h	10(16,1)	42(19,2)	0,585
Antibioterapia adecuada + Cirugía<24h	28(45,2)	90(41,1)	0,567
Estancia en UCI*	18(12-28)	8(4-13)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia hospitalaria*	38(25-63)	23(12-38)	<b>&lt;0,001</b>
Exitus en UCI	24(38,7)	75(34,2)	0,516
Exitus hospitalario	30(48,4)	88(40,2)	0,248

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 24: Reintervención quirúrgica en UCI**

<b>Variables</b>	<b>Reintervenidos</b>	<b>No reintervenidos</b>	<b>p</b>
	<b>72(25,6)</b>	<b>209(74,4)</b>	
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
Sexo femenino	31(43,1)	91(43,5)	0,943
Edad*	62(50-71)	68(57-76)	<b>0,025</b>
<b>Diagnósticos</b>			
• Patología tracto superior	11(15,3)	14(6,7)	<b>0,027</b>
• Patología yeyuno/íleon	20(27,8)	47(22,5)	0,364
• Patología colon	18(25,0)	68(32,5)	0,231
• Colecistitis/perforación vesícula biliar	8(11,1)	51(24,4)	<b>0,017</b>
• Absceso hepático/pancreático	10(13,9)	12(5,7)	<b>0,026</b>
• Absceso interasas	4(5,6)	7(3,3)	0,405
• Otros	1(1,4)	10(4,8)	0,200
Origen comunitario	36(50,0)	117(56,0)	0,379
Shock séptico	49(68,1)	132(63,2)	0,454
APACHE II*	16(12-21)	18(13-23)	0,515
SOFA día 1*	7(4-9)	7(4-10)	0,639
• SOFA respiratorio>2	16(22,2)	43(20,6)	0,767
• SOFA cardiovascular>2	43(59,7)	127(60,8)	0,876
• SOFA renal>2	12(16,7)	36(17,2)	0,914
Hemocultivo positivo	23(31,9)	53(25,4)	0,278
<i>Enterococcus</i> spp. en líquido peritoneal	10(13,9)	25(12,0)	0,669
Aislamiento de gérmenes multirresistentes en hemocultivos y/o líquido peritoneal	21(29,2)	46(22,0)	0,219
Nutrición parenteral previa	8(11,1)	20(9,6)	0,706
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	22(30,6)	69(33,0)	0,701

• 12-24 horas	27(37,5)	62(29,7)	0,218
• 24-48 horas	8(11,1)	23(11,0)	0,980
• >48 horas	15(20,8)	55(26,3)	0,354
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	47(65,3)	144(68,9)	0,570
• Antibioterapia adecuada + Cirugía<12h	16(22,2)	44(21,1)	0,835
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 12-24h	16(22,2)	42(20,1)	0,701
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 24-48h	5(6,9)	16(7,7)	0,843
• Antibioterapia adecuada + Cirugía>48h	10(13,9)	42(20,1)	0,242
Antibioterapia adecuada + Cirugía<24h	32(44,4)	86(41,1)	0,625
Estancia en UCI*	17(10-28)	8(4-14)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia hospitalaria*	36(25-64)	22(13-38)	<b>&lt;0,001</b>
Exitus en UCI	26(36,1)	73(34,9)	0,856
Exitus hospitalario	36(50%)	82(39,2)	0,110

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 25: Análisis bivariante de mortalidad de los pacientes con infecciones intraabdominales**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b> <b>163(58,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>Exitus</b> <b>hospitalarios</b> <b>118(42,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	81(49,7)	41(34,7)	<b>0,013</b>
Edad*	62(48-74)	70(63-76)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Comorbilidades</b>			
• <i>Diabetes mellitus</i>	32(19,6)	37(31,4)	<b>0,024</b>
• Cirrosis	3(1,9)	5(4,2)	0,237
• EPOC	7(4,3)	18(15,3)	<b>0,001</b>
• Fumador	27(16,6)	27(22,9)	0,185
• Neoplasia	25(15,3)	27(22,9)	0,108
• Insuficiencia renal crónica	8(4,9)	9(7,6)	0,345
• Inmunosupresión	14(8,6)	9(7,6)	0,772
• Alcoholismo	12(7,4)	15(12,7)	0,133
• Insuficiencia cardíaca congestiva	10(6,1)	10(8,5)	0,452
<b>Diagnósticos</b>			0,319
• Patología del tracto superior	13(8,0)	12(10,2)	
• Patología de yeyuno/íleon	41(25,2)	26(22,0)	
• Patología de colon	42(25,8)	44(37,3)	
• Colecistitis/perforación vesícula biliar	41(25,2)	18(15,3)	
• Absceso hepático/pancreático	13(8,0)	9(7,6)	
• Absceso interasas	6(3,7)	5(4,2)	
• Otros	7(4,3)	4(3,4)	
Origen Nosocomial	78(47,9)	50(42,4)	0,363
<b>Clínica de ingreso</b>			
• Sepsis grave	81(49,7)	19(16,1)	<b>&lt;0,001</b>
• Shock séptico	82(50,3)	99(83,9)	<b>&lt;0,001</b>

APACHE II*	15(11-19)	20(16-25)	<b>&lt;0,001</b>
SOFA día 1*	5(3-8)	9(6-11)	<b>&lt;0,001</b>
• SOFA respiratorio>2	23(14,1)	36(30,5)	<b>0,001</b>
• SOFA coagulación>2	7(4,3)	11(9,3)	0,089
• SOFA hepático>2	10(6,1)	5(4,2)	0,485
• SOFA cardiovascular>2	78(47,9)	92(78,0)	<b>&lt;0,001</b>
• SOFA renal>2	14(8,6)	34(28,8)	<b>&lt;0,001</b>
Hemocultivo positivo al ingreso	40(24,5)	36(30,5)	0,266
Aislamiento microbiológico en líquido peritoneal	130(79,7)	70(59,3)	0,158
Aislamiento de patógenos multirresistentes en hemocultivos y/o líquido peritoneal	38(23,3)	29(24,6)	0,806
<b>Tiempo hasta cirugía (horas)</b>			
• Ingreso---Intervención quirúrgica (comunitario)*	19(10-40)	22(10-46)	0,943
• Diagnóstico---Intervención quirúrgica (nosocomial)*	17(5-48)	24(6-39)	0,352
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	55(33,7)	36(30,5)	0,567
• 12-24 horas	48(29,4)	41(34,7)	0,346
• 24-48 horas	17(10,4)	14(11,9)	0,705
• >48 horas	43(26,4)	27(22,9)	0,503
Antibioterapia adecuada en primeras 24 horas de UCI	120(73,6)	71(60,2)	<b>0,017</b>
• Antibioterapia adecuada + Cirugía<12 horas	41(25,2)	19(16,1)	0,068
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 12-24 horas	36(22,1)	22(18,6)	0,482
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 24-48 horas	11(6,7)	10(8,5)	0,587
• Antibioterapia adecuada + Cirugía >48 horas	32(19,6)	20(16,9)	0,568
Antibioterapia adecuada + Cirugía <24 horas	77(47,2)	41(34,7)	<b>0,036</b>
Desarrollo de infección nosocomial	32(19,6)	30(25,6)	0,232
Reintervención quirúrgica	36(22,1)	36(30,5)	0,110
Estancia en UCI*	9(6-15)	10(2-18)	0,280
Estancia hospitalaria*	30(20-46)	19(6-38)	<b>&lt;0,001</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 26: Análisis multivariante de los pacientes con IIA (n=281)**

Variables	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad	<b>1,03</b>	1,01	1,05	<b>0,009</b>
APACHE II	<b>1,08</b>	1,03	1,14	<b>0,002</b>
Shock séptico	<b>2,76</b>	1,41	5,42	<b>0,003</b>
Antibiótico adecuado más Cirugía <24 horas	<b>0,49</b>	0,27	0,90	<b>0,022</b>

**Tabla 27: Características basales de los pacientes con peritonitis secundaria**

<b>Variables</b>	<b>n=210</b> <b>n(%)</b>
Sexo femenino	87(41,4)
Edad *	68(56-75)
<b>Comorbilidad</b>	
• <i>Diabetes mellitus</i>	56(26,7)
• Cirrosis	2(1,0)
• EPOC	20(9,5)
• Fumador	42(20,0)
• Alcoholismo	19(9,0)
• Neoplasia	41(19,5)
• Insuficiencia renal crónica	12(5,7)
• Inmunosupresión	18(8,6)
• Insuficiencia cardíaca	16(7,6)
<b>Localización anatómica</b>	
• Patología esófago/estómago/duodeno	24(11,4)
• Patología yeyuno/íleon	61(29,0)
• Patología colon	82(39,0)
• Vesícula biliar	43(20,5)
<b>Patologías</b>	
• Perforaciones altas	
➤ esófago	1(0,5)
➤ estómago	5(2,5)
➤ duodeno	8(3,8)
• Perforaciones de intestino delgado y grueso	86(41,0)
• Apendicitis perforadas	17(8,1)
• Colecistitis perforadas	43(20,5)



• Dehiscencias de sutura a cualquier nivel	50(26,6)
Origen sepsis comunitaria	124(59,0)
Origen sepsis nosocomial	86(41,0)
<b>Clínica de ingreso</b>	
• Sepsis grave	72(34,3)
• Shock séptico	138(65,7)
APACHE II*	17(12-22)
SOFA día 1*	6(3-9)
• SOFA respiratorio>2	44(21,0)
• SOFA coagulación>2	9(4,3)
• SOFA hepático>2	9(4,3)
• SOFA cardiovascular>2	130(61,9)
• SOFA renal>2	33(15,7)
Hemocultivos positivos al ingreso	49(23,3)
Aislamiento microbiológico en líquido peritoneal	152(72,4)
<b>Tiempo hasta cirugía (horas)</b>	
• Ingreso---Intervención quirúrgica (comunitaria)*	17(8-32)
• Diagnóstico---Intervención quirúrgica (nosocomial)*	12(4-24)
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>	
• <12 horas	74(35,2)
• 12-24 horas	78(37,1)
• 24-48 horas	22(10,5)
• >48 horas	36(17,1)
Antibioterapia adecuada en primeras 24 horas en UCI	138(65,7)
• Antibioterapia adecuada + Cirugía <12h	47(22,4)
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 12-24h	47(22,4)
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 24-48h	14(6,7)
• Antibioterapia adecuada + Cirugía >48h	27(12,9)

Antibioterapia adecuada en UCI e intervenidos en < 24 horas	97(46,2)
Reintervención quirúrgica	48(22,9)
Desarrollo de infección nosocomial	48(22,9)
• Bacteriemia primaria	10/48(20,8)
• Bacteriemia relacionada con catéter	7/48(14,6)
• Neumonía asociada a ventilación mecánica	17/48(35,4)
• Otros	14/48(29,2)
Estancia en UCI (días)*	8(4-16)
Estancia hospitalaria (días)*	23(13-40)
<i>Exitus</i> en la UCI	80(38,1)
<i>Exitus</i> en el hospital	93(44,3)
<i>Exitus</i> a los 90 días	93 (44,3)

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 28: Diferencias entre pacientes con peritonitis secundaria según el origen comunitario *versus* nosocomial**

<b>Variables</b>	<b>Comunitario</b> <b>124(59,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>Nosocomial</b> <b>86(41,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	52(41,9)	35(40,7)	0,858
Edad*	69(57-77)	64(54-74)	<b>0,028</b>
<b>Comorbilidad</b>			
• <i>Diabetes mellitus</i>	41(33,1)	15(17,4)	<b>0,012</b>
• Cirrosis	1(0,8)	1(1,2)	0,787
• EPOC	16(12,9)	4(4,7)	<b>0,045</b>
• Fumador	28(22,6)	14(16,3)	0,262
• Alcoholismo	12(9,7)	7(8,1)	0,702
• Neoplasia	12(9,7)	29(33,7)	<b>&lt;0,001</b>
• Insuficiencia renal crónica	10(8,1)	2(2,3)	0,078
• Inmunosupresión	6(4,8)	12(14,0)	<b>0,020</b>
• Insuficiencia cardíaca	16(12,9)	0(0,0)	<b>0,001</b>
<b>Clínica de ingreso</b>			
• Sepsis Grave	46(37,1)	26(30,2)	0,303
• Shock séptico	78(62,9)	60(69,8)	0,303
APACHE II*	17(14-23)	16(12-21)	0,281
SOFA día 1*	7(4-10)	6(3-10)	0,397
• SOFA respiratorio >2	21(16,9)	23(26,7)	0,086
• SOFA coagulación >2	8(6,5)	1(1,2)	0,063
• SOFA hepático >2	7(5,6)	2(2,3)	0,243
• SOFA cardiovascular >2	81(65,3)	49(57,0)	0,221
• SOFA renal >2	21(16,9)	12(14,0)	0,559

Hemocultivo positivo al ingreso	29(23,4)	20(23,3)	0,982
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	36(29,0)	38(44,2)	<b>0,024</b>
• 12-24 horas	52(41,9)	26(30,2)	0,084
• 24-48 horas	17(13,7)	5(5,8)	0,066
• >48 horas	19(15,3)	17(19,8)	0,401
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 h	81(65,3)	57(66,3)	0,886
➤ Antibioterapia adecuada y Cirugía < 12 horas	23(18,5)	24(27,9)	0,110
➤ Antibioterapia adecuada y Cirugía 12-24 horas	31(25,6)	16(18,6)	0,232
➤ Antibioterapia adecuada y Cirugía 24-48 horas	10(8,1)	4(4,7)	0,329
➤ Antibioterapia adecuada y Cirugía > 48 horas	14(11,3)	13(15,1)	0,415
Antibiótico adecuado e intervenidos en <24h	57(46,0)	40(46,5)	0,938
Reintervención quirúrgica	28(22,6)	20(23,3)	0,909
Desarrollo de infección nosocomial	18(14,5)	30(34,9)	<b>0,001</b>
Nutrición parenteral previa	1(0,8)	17(19,8)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia en UCI (días)*	7(4-14)	11(6-18)	<b>0,004</b>
Estancia hospitalaria (días)*	18(8-29)	35(19-54)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Exitus</i> en la UCI	50(40,3)	30(34,9)	0,425
<i>Exitus</i> en el hospital	57(46,0)	36(41,9)	0,556
<i>Exitus</i> a los 90 días	57(46,0)	36(41,9)	0,556

**\*Se expresa con mediana y RIC**

**Tabla 29. Análisis bivariante de mortalidad de los pacientes con peritonitis secundaria**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>  <b>117(55,7)</b> <b>n(%)</b>	<b>Exitus</b> <b>hospitalarios</b> <b>93(44,3)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	56(47,9)	31(33,3)	<b>0,034</b>
Edad*	63(50-74)	70(64-77)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Comorbilidades</b>			
• <i>Diabetes mellitus</i>	26(22,2)	30(32,3)	0,102
• Cirrosis hepática	0(0,0)	2(2,2)	0,113
• EPOC	5(4,3)	15(16,1)	<b>0,004</b>
• Fumador	20(17,1)	22(23,7)	0,238
• Neoplasia	20(17,1)	21(22,6)	0,319
• Insuficiencia renal crónica	6(5,1)	6(6,5)	0,682
• Inmunosupresión	11(9,4)	7(7,5)	0,630
• Alcoholismo	10(8,5)	9(9,7)	0,777
• Insuficiencia cardíaca congestiva	8(6,8)	8(8,6)	0,632
<b>Localización anatómica</b>			
• Patología esófago/estómago/duodeno	13(11,1)	11(11,8)	0,871
• Patología yeyuno/íleon	35(29,9)	25(26,9)	0,629
• Patología colon	41(35,0)	41(44,1)	0,182
• Vesícula biliar	27(23,1)	16(17,2)	0,295
<b>Diagnósticos</b>			0,150
• Perforación esofágica	1(0,9)	0(0,0)	
• Perforación gástrica	2(1,7)	3(3,2)	
• Perforación duodenal	2(1,7)	6(6,5)	
• Perforación intestino delgado/grueso	43(36,8)	43(46,2)	

• Colecistitis aguda perforada	27(23,1)	16(17,2)	
• Apendicitis agudas perforadas	13(11,1)	4(4,3)	
• Dehiscencias de sutura	29(24,8)	21(22,6)	
Origen sepsis comunitaria	67(57,3)	57(61,3)	0,556
<b>Clínica de ingreso</b>			
• Sepsis grave	57(48,7)	15(16,1)	<0,001
• Shock séptico	60(51,3)	78(83,9)	<0,001
APACHE II*	15(11-19)	20(16-25)	<0,001
SOFA el día 1*	5(3-8)	9(6-11)	<0,001
• SOFA respiratorio >2	17(14,5)	27(29,0)	0,010
• SOFA coagulación >2	4(3,4)	5(5,4)	0,487
• SOFA hepático >2	5(4,3)	4(4,3)	0,992
• SOFA cardiovascular >2	54(46,2)	76(81,7)	<0,001
• SOFA renal >2	9(7,7)	24(25,8)	<0,001
Hemocultivo positivo al ingreso	23(19,7)	26(28,0)	0,158
<b>Tiempo hasta cirugía (horas)</b>			
• Ingreso---Cirugía (comunitario)*	17(7-33)	19(9-35)	0,916
• Diagnóstico---Cirugía (nosocomial)*	12(5-30)	24(5-24)	0,941
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	42(35,9)	32(34,3)	0,822
• 12-24 horas	42(35,9)	36(38,7)	0,675
• 24-48 horas	12(10,3)	10(10,8)	0,907
• >48 horas	21(17,9)	15(16,1)	0,728
Antibioterapia adecuada en primeras 24 horas en UCI	84(71,8)	54(58,1)	0,037
• Antibioterapia adecuada + Cirugía <12 horas	31(26,5)	16(17,2)	0,109
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 12-24 horas	29(25,2)	18(19,6)	0,335
• Antibioterapia adecuada + Cirugía 24-48 horas	7(6,0)	7(7,5)	0,656
• Antibioterapia adecuada + Cirugía >48 horas	15(12,8)	12(12,9)	0,986

Antibioterapia adecuada en UCI y Cirugía <24h	62(53,0)	35(37,6)	<b>0,027</b>
Desarrollo de infección nosocomial	26(22,2)	22(23,7)	0,806
• Bacteriemia primaria	4(15,4)	6(27,3)	0,312
• Bacteriemia relacionada con catéter	4(15,4)	3(13,6)	0,864
• Neumonía asociada a ventilación mecánica	8(30,8)	9(40,9)	0,464
• Otros	10(38,5)	4(18,2)	0,124
Reintervención quirúrgica	20(17,1)	28(30,1)	<b>0,026</b>
Estancia en UCI (días)*	9(6-15)	9(2-18)	0,220
Estancia hospitalaria (días)*	30(18-45)	17(5-31)	<b>&lt;0,001</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 30: Análisis multivariante de los pacientes con peritonitis secundaria (n=210)**

Variables	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad	<b>1,03</b>	1,01	1,06	<b>0,014</b>
APACHE II	<b>1,08</b>	1,02	1,14	<b>0,005</b>
Shock séptico	<b>2,74</b>	1,27	5,91	<b>0,010</b>
Antibiótico adecuado más Cirugía <24 horas	<b>0,43</b>	0,22	0,87	<b>0,018</b>



**Tabla 31: Pacientes con perforaciones de tracto superior**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>  <b>5(35,7)</b> <b>n(%)</b>	<b>Exitus</b> <b>hospitalarios</b> <b>9(64,3)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	2(40,0)	2(22,2)	<b>0,480</b>
Edad*	39(29-63)	71(63-77)	<b>0,016</b>
APACHE II*	13(10-21)	20(13-25)	0,385
SOFA día 1*	3(2-9)	9(5-11)	0,158
Shock séptico	3(60,0)	8(88,9)	0,207
Origen comunitario	2(40,0)	9(100,0)	<b>0,009</b>
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	2(40,0)	4(44,4)	0,872
• 12-24 horas	1(20,0)	5(55,6)	0,198
• 24-48 horas	0(0,0)	0(0,0)	
• >48 horas	2(40,0)	0(0,0)	<b>0,040</b>
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	2(40,0)	4(44,4)	0,872
• Antibioterapia adecuada y Cirugía <12h	1(20,0)	2(22,2)	0,923
• Antibioterapia adecuada y Cirugía 12-24h	1(20,0)	2(22,2)	0,923
• Antibioterapia adecuada y Cirugía 24-48h	0(0,0)	0(0,0)	
• Antibioterapia adecuada y Cirugía >48h	0(0,0)	0(0,0)	
Antibioterapia adecuada y Cirugía <24h	2(40,0)	4(44,4)	0,872
Reintervención quirúrgica	2(40,0)	6(66,7)	0,334
Infección nosocomial	2(40,0)	2(22,2)	0,480
Estancia UCI (días)*	10(7-32)	13(1-41)	0,841
Estancia hospitalaria (días)*	56(37-52)	13(2-41)	<b>0,020</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 32: Perforaciones de intestino delgado y grueso**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>  <b>43(50,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>Exitus</b> <b>hospitalarios</b> <b>43(50,0)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	26(60,5)	16(37,2)	<b>0,031</b>
Edad*	61(48-75)	69(63-77)	<b>0,038</b>
APACHE II*	15(9-20)	20(16-25)	<b>0,003</b>
SOFA día 1*	6(2-7)	8(6-10)	<b>0,001</b>
Shock séptico	24(55,8)	36(83,7)	<b>0,005</b>
Origen comunitario	31(72,1)	28(65,1)	0,486
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	21(48,8)	16(37,2)	0,276
• 12-24 horas	13(30,2)	16(37,2)	0,494
• 24-48 horas	3(7,0)	4(9,3)	0,693
• >48 horas	6(14,0)	7(16,3)	0,763
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	34(79,1)	25(58,1)	<b>0,037</b>
• Antibioterapia adecuada y cirugía <12h	18(41,9)	8(18,6)	<b>0,019</b>
• Antibioterapia adecuada y cirugía 12-24h	10(23,3)	8(18,6)	0,596
• Antibioterapia adecuada y cirugía 24-48h	1(2,3)	3(7,0)	0,306
• Antibioterapia adecuada y cirugía >48h	5(11,6)	6(14,0)	0,747
Antibioterapia adecuada y cirugía <24h	28(65,1)	16(37,2)	<b>0,010</b>
Infección nosocomial	7(16,3)	12(27,9)	0,194
Reintervención quirúrgica	10(23,3)	14(32,6)	0,336
Estancia UCI (días)*	10(6-15)	10(1-19)	0,324
Estancia hospitalaria (días)*	27(18-52)	18(4-31)	<b>0,002</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 33: Apendicitis agudas perforadas**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>  <b>13(76,5)</b>  <b>n(%)</b>	<b>Exitus</b> <b>hospitalarios</b>  <b>4(23,5)</b>  <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	2(15,4)	1(25,0)	0,659
Edad*	60(24-74)	59(39-73)	0,777
APACHE II*	13(9-18)	22(16-27)	<b>0,027</b>
SOFA día 1*	5(3-10)	11(7-15)	0,069
Shock séptico	5(38,5)	3(75,0)	0,200
Origen comunitario	10(76,9)	4(100,0)	0,290
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	3(23,1)	0(0,0)	0,290
• 12-24 horas	7(53,8)	2(50,0)	0,893
• 24-48 horas	0(0,0)	2(50,0)	<b>0,007</b>
• >48 horas	3(23,1)	0(0,0)	0,290
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	7(53,8)	3(75,0)	0,452
• Antibioterapia adecuada y cirugía <12h	1(7,7)	0(0,0)	0,567
• Antibioterapia adecuada y cirugía 12-24h	2(18,2)	0(0,0)	0,425
• Antibioterapia adecuada y cirugía 24-48h	0(0,0)	2(50,0)	<b>0,007</b>
• Antibioterapia adecuada y cirugía >48h	2(15,4)	0(0,0)	0,404
Antibioterapia adecuada y cirugía <24h	5(38,5)	1(25,0)	0,622
Infección nosocomial	2(15,4)	1(25,0)	0,659
Reintervención quirúrgica	0(0,0)	0(0,0)	
Estancia UCI (días)*	9(6-11)	7(2-21)	0,646
Estancia hospitalaria (días)*	22(14-31)	8(3-22)	<b>0,088</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 34: Colecistitis agudas perforadas**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>  <b>27(62,8)</b> <b>n(%)</b>	<b>Exitus</b> <b>hospitalarios</b> <b>16(37,2)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	15(55,6)	5(31,3)	0,122
Edad*	73(69-77)	73(67-81)	0,715
APACHE II*	16(13-20)	24(18-27)	<b>0,002</b>
SOFA el día 1*	6(3-8)	10(9-15)	<b>0,001</b>
Shock séptico	11(40,7)	13(81,3)	<b>0,010</b>
Origen comunitario	23(85,2)	15(93,8)	0,397
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	7(25,9)	3(18,8)	0,590
• 12-24 horas	10(37,0)	5(31,3)	0,700
• 24-48 horas	7(25,9)	3(18,8)	0,559
• >48 horas	3(11,1)	5(31,3)	0,101
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	20(74,1)	11(68,8)	0,707
• Antibioterapia adecuada y cirugía <12h	5(18,5)	2(12,5)	0,605
• Antibioterapia adecuada y cirugía 12-24h	8(29,6)	5(31,3)	0,911
• Antibioterapia adecuada y cirugía 24-48h	5(18,5)	1(6,3)	0,262
• Antibioterapia adecuada y cirugía >48h	2(7,4)	3(18,8)	0,262
Antibioterapia adecuada y cirugía <24h	13(48,1)	7(43,8)	0,780
Infección nosocomial	2(7,4)	1(6,3)	0,885
Reintervención quirúrgica	2(7,4)	2(12,5)	0,578
Estancia UCI (días)*	7(5-11)	3(2-6)	<b>0,005</b>
Estancia hospitalaria (días)*	20(14-38)	7(3-21)	<b>0,003</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 35: Dehiscencias de sutura a todos los niveles**

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>	<b>Exitus hospitalarios</b>	<b>p</b>
	<b>29(58,0)</b>	<b>21(42,0)</b>	
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
Sexo femenino	11(37,9)	7(33,3)	0,738
Edad*	56(46-67)	72(65-77)	<b>&lt;0,001</b>
APACHE II*	14(10-16)	20(16-23)	<b>0,001</b>
SOFA día 1*	5(4-7)	8(6-11)	<b>&lt;0,001</b>
Shock séptico	17(58,6)	18(85,7)	<b>0,039</b>
Origen comunitario	1(3,4)	1(4,8)	0,815
<b>Periodos de tiempo prequirúrgicos</b>			
• <12 horas	9(31,0)	9(42,9)	0,390
• 12-24 horas	11(37,9)	8(38,1)	0,991
• 24-48 horas	2(6,9)	1(4,8)	0,754
• >48 horas	7(24,1)	3(14,3)	0,390
Antibioterapia adecuada en UCI en primeras 24 horas	21(72,4)	11(52,4)	0,145
• Antibioterapia adecuada y cirugía <12h	6(20,7)	4(19,0)	0,886
• Antibioterapia adecuada y cirugía 12-24h	8(27,6)	3(14,3)	0,262
• Antibioterapia adecuada y cirugía 24-48h	1(3,4)	1(4,8)	0,815
• Antibioterapia adecuada y cirugía >48h	6(20,7)	3(14,3)	0,561
Antibioterapia adecuada y cirugía <24h	14(48,3)	7(33,3)	0,291
Infección nosocomial	13(44,8)	6(28,6)	0,242
Reintervención quirúrgica	6(20,7)	6(28,6)	0,520
Estancia UCI (días)*	10(5-18)	11(4-18)	0,790
Estancia hospitalaria (días)*	39(26-65)	25(13-59)	<b>0,035</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

**Tabla 36: Duración del tratamiento antibiótico previo al ingreso en UCI**

<b>Variables</b>	<b>n=152</b> <b>n(%)</b>
Antibióticos durante 1 día	27(17,8)
Antibióticos durante 2-5 días	61(40,0)
Antibióticos durante 6-10 días	33(21,8)
Antibióticos durante >10 días	31(20,4)

**Tabla 37: Antibioterapia empírica adecuada versus no adecuada en las primeras 24 horas de UCI**

<b>Variables</b>	<b>Antibioterapia adecuada 191(84,5) n(%)</b>	<b>Antibioterapia NO adecuada 35(15,5) n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	83(43,5)	12(34,3)	0,312
Edad*	66(53-75)	68(58-75)	0,656
<b>Comorbilidades</b>			
• <i>Diabetes mellitus</i>	44(23,0)	11(31,4)	0,288
• Cirrosis	7(3,7)	0(0,0)	0,249
• EPOC	20(10,5)	2(5,7)	0,383
• Fumador	35(18,3)	10(28,6)	0,163
• Alcoholismo	18(9,4)	3(8,6)	0,873
• Neoplasia	40(20,9)	3(8,6)	0,087
• Insuficiencia renal crónica	14(7,3)	0(0,0)	0,098
• Inmunosupresión	19(9,9)	1(2,9)	0,175
• Insuficiencia cardíaca	12(6,3)	4(11,4)	0,275
Origen comunitario	102(53,4)	17(48,6)	0,599
Shock séptico	119(62,3)	27(77,1)	0,091
APACHE II*	17(12-23)	16(13-21)	0,754
SOFA día 1*	7(4-10)	8(7-10)	0,163
Hemocultivo positivo al ingreso	66(34,6)	8(22,9)	0,175
Aislamiento microbiológico en líquido peritoneal	161(84,3)	32(91,4)	0,272
Aislamiento de microorganismo multirresistente en líquido peritoneal y/o hemocultivo	45(23,6)	20(57,1)	<b>&lt;0,001</b>
Antibioterapia previa	106(55,5)	19(54,3)	0,895
• Antibioterapia<5 días	65(61,3)	8(42,1)	0,118
• Antibioterapia>5 días	41(38,7)	11(57,9)	0,118

Estancia hospitalaria (días)*	26(15-41)	39(12-62)	<b>0,058</b>
Mortalidad hospitalaria	71(37,2)	21(60,0)	<b>0,012</b>

\*Se expresa con mediana y RIC



**Tabla 38: Microorganismos multirresistentes aislados en muestras de sangre y/o de líquido peritoneal**

Microorganismo multirresistente	n=67 n(%)
<i>E.faecium</i>	20(29,9)
<i>Pseudomonas</i> spp.	15(22,4)
<i>E.coli</i> BLEE	11(16,4)
<i>Acinetobacter</i> spp.	6(9,0)
<i>C.albicans</i>	6(9,0)
<i>C. no albicans</i>	4(6,0)
<i>S.epidermidis</i> MR	2(3,0)
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	2(3,0)
<i>S.aureus</i> MR	1(1,5)

**Tabla 39: Factores de riesgo para aislamiento de patógenos multirresistentes u hongos en sangre y/o líquido peritoneal**

<b>Variables</b>	<b>Aislamiento</b> <b>67(23,8)</b> <b>n(%)</b>	<b>No aislamiento</b> <b>214(76,2)</b> <b>n(%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	31(46,3)	91(42,5)	0,589
Edad*	67(53-76)	66(57-75)	0,843
<b>Comorbilidades</b>			
• <i>Diabetes mellitus</i>	15(22,4)	54(25,2)	0,637
• Cirrosis	3(4,5)	5(2,3)	0,361
• EPOC	5(7,5)	20(9,3)	0,637
• Fumador	19(28,4)	35(16,4)	<b>0,030</b>
• Alcoholismo	5(7,5)	22(10,3)	0,495
• Neoplasia	19(28,4)	33(15,4)	<b>0,017</b>
• Insuficiencia renal crónica	2(3,0)	15(7,0)	0,228
• Inmunosupresión	7(10,4)	16(7,5)	0,439
• Insuficiencia cardíaca	4(6,0)	16(7,5)	0,676
Antibioterapia previa	40(59,7)	112(52,3)	0,291
• Antibioterapia<5 días	15(37,5)	73(65,2)	<b>0,002</b>
• Antibioterapia>5 días	25(62,5)	39(34,8)	<b>0,002</b>
Origen comunitario	28(41,8)	125(58,4)	<b>0,017</b>
APACHE II*	16(12-22)	17(13-22)	0,892
SOFA día 1*	7(4-10)	7(4-10)	0,599
Shock séptico	47(70,1)	134(62,6)	0,261
Nutrición parenteral previa	12(17,9)	16(7,5)	<b>0,013</b>

\*Se expresa con mediana y RIC

≠Se muestran en esta tabla las variables más significativas

**Tabla 40: Análisis multivariante de factores de riesgo asociados al aislamiento de gérmenes multirresistentes**

Variables	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Tabaquismo	2,02	0,76	5,37	0,157
Neoplasia	1,59	0,67	3,78	0,292
Origen comunitario	0,58	0,19	1,75	0,337
Nutrición parenteral previa	1,48	0,56	3,92	0,434
Antibioterapia previa >5 días	2,36	1,02	5,48	<b>0,045</b>

**Tabla 41: Aislamiento de gérmenes grampositivos multirresistentes en sangre y/o líquido peritoneal**

Variables	Grampositivo multirresistente  23(8,2)  n(%)	NO  258(91,8)  n(%)	p
Sexo femenino	11(47,8)	111(43,0)	0,656
Edad*	74(58-76)	66(54-75)	0,245
Comorbilidades			
• <i>Diabetes mellitus</i>	5(21,7)	64(24,8)	0,743
• Cirrosis	1(4,3)	7(2,7)	0,654
• EPOC	2(8,7)	23(8,9)	0,972
• Fumador	7(30,4)	47(18,2)	0,154
• Alcoholismo	1(4,3)	26(10,1)	0,372
• Neoplasia	6(26,1)	46(17,8)	0,329
• Insuficiencia renal crónica	1(4,3)	16(6,2)	0,721
• Inmunosupresión	3(13,0)	20(7,8)	0,375
• Insuficiencia cardíaca	3(13,0)	17(6,6)	0,249
Antibioterapia previa	13(56,5)	139(53,9)	0,807
• Antibioterapia<5 días	4(30,8)	84(60,4)	<b>0,038</b>
• Antibioterapia>5 días	9(69,2)	55(39,6)	<b>0,038</b>
Origen comunitario	11(47,8)	142(55,0)	0,506
APACHE II*	17(13-20)	17(13-23)	0,486
SOFA día 1*	6(2-8)	7(4-10)	0,123
Shock séptico	14(60,9)	167(64,7)	0,711
Nutrición parenteral previa	2(8,7)	26(10,1)	0,832

\*Se expresa con mediana y RIC

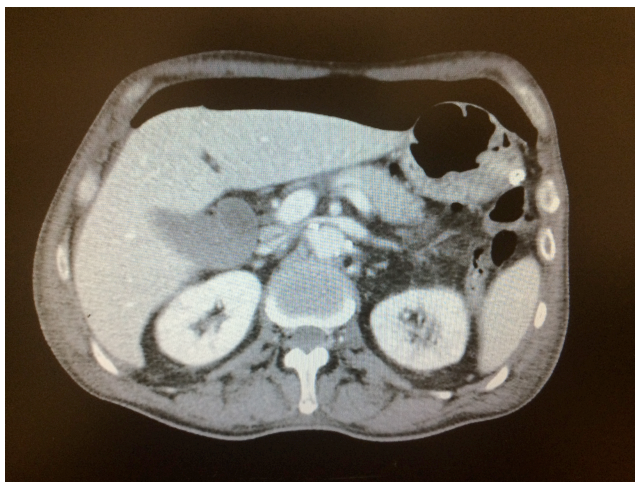
≠Se muestran en esta tabla las variables más significativas

**Figura 1: Radiografía de tórax: elevación de las cúpulas diafragmáticas por neumoperitoneo**



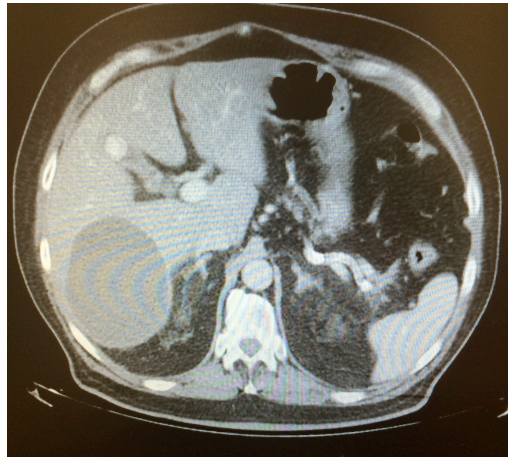
Paciente que ingresa con fiebre, dolor abdominal y exploración compatible con “abdomen agudo”

**Figura 2: TAC abdominal: neumoperitoneo**

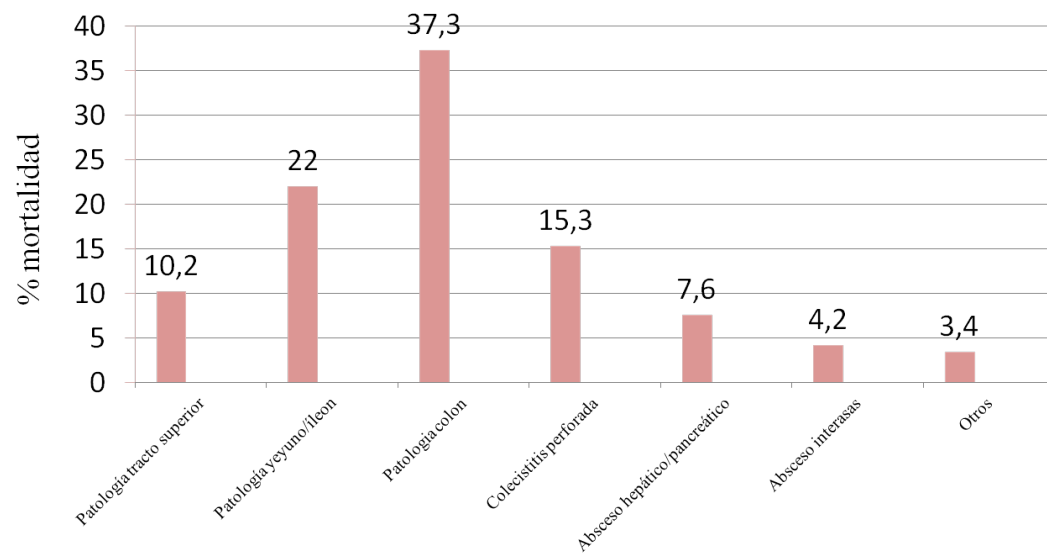


Paciente que ingresa con el diagnóstico de dehiscencia de sutura

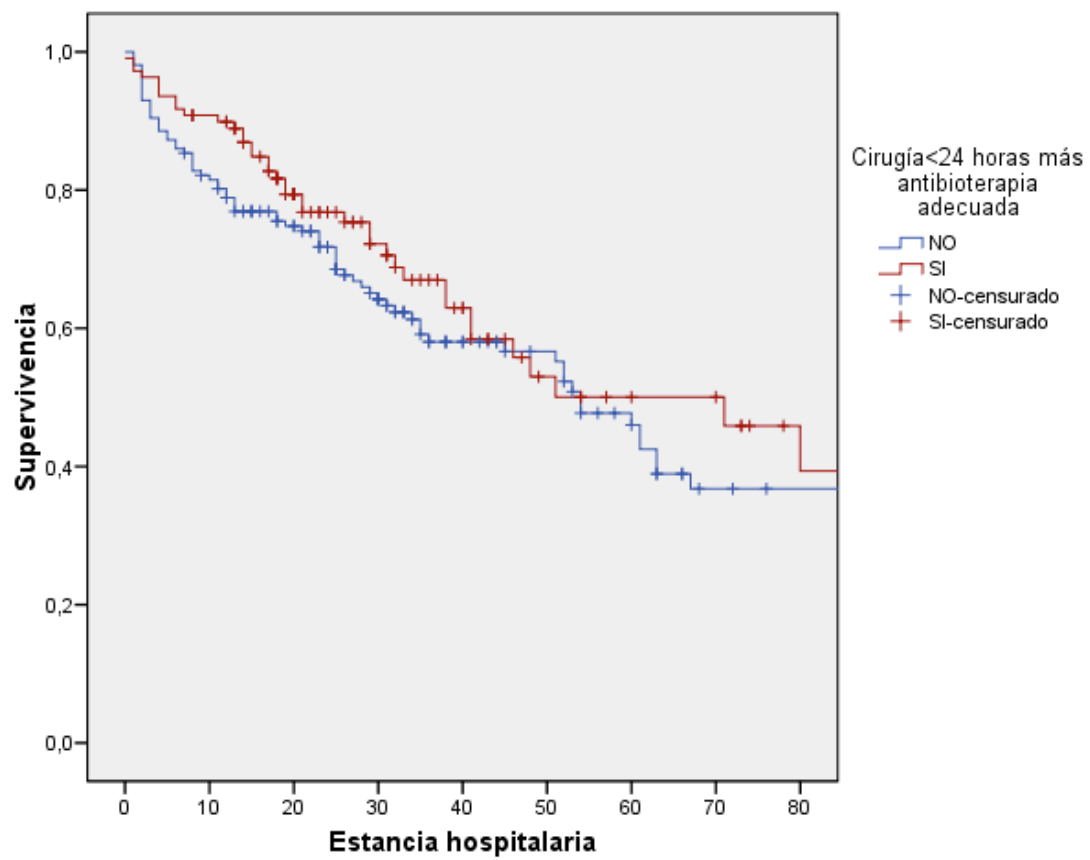
**Figura 3: TAC abdominal: absceso hepático**

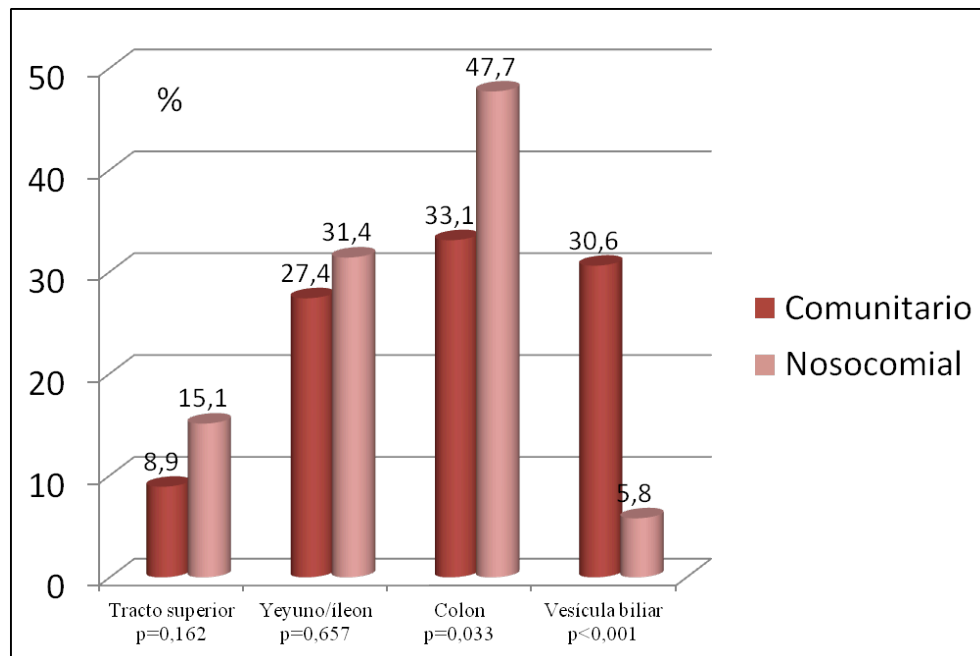


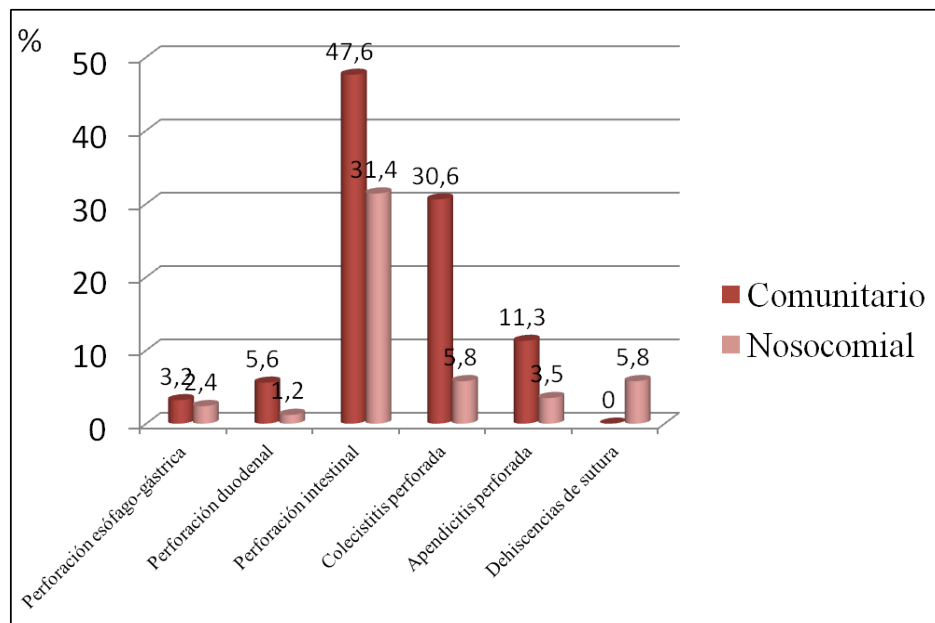
Paciente que ingresa con fiebre, leucocitosis y dolor en hipocondrio derecho

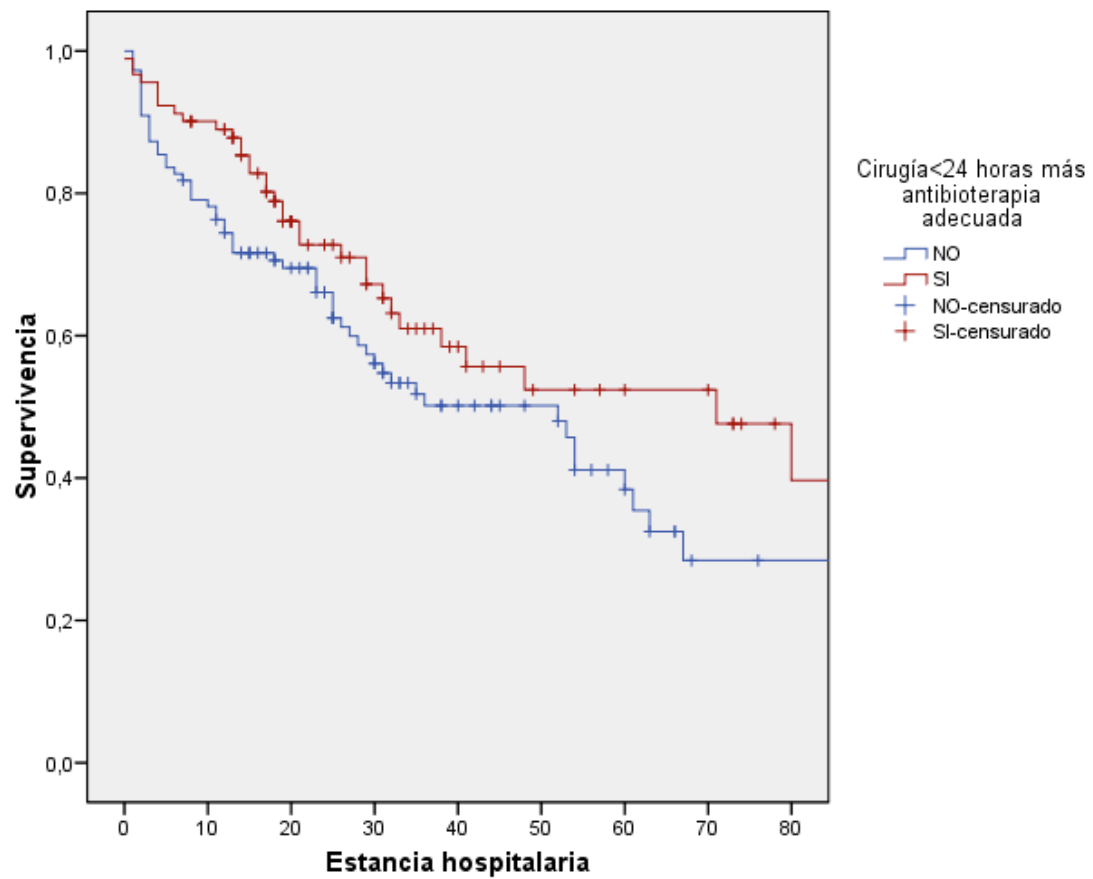
**Figura 4: Diagnósticos y mortalidad**

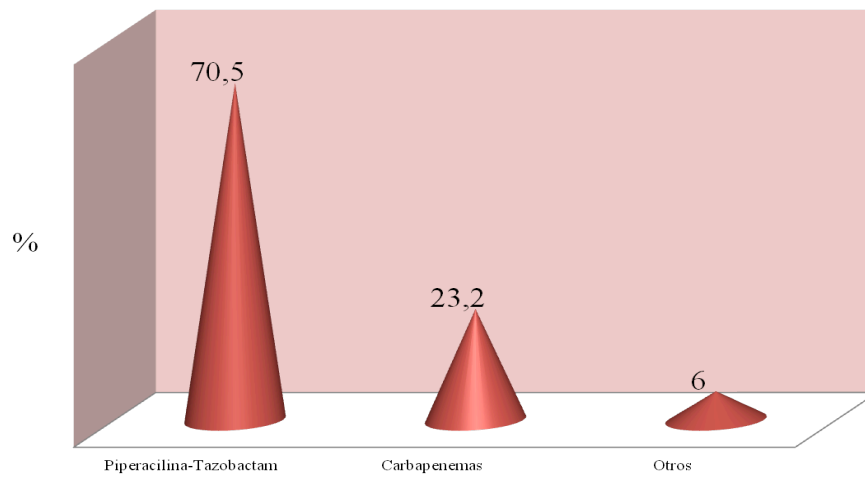


**Figura 5: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier (n=281)**

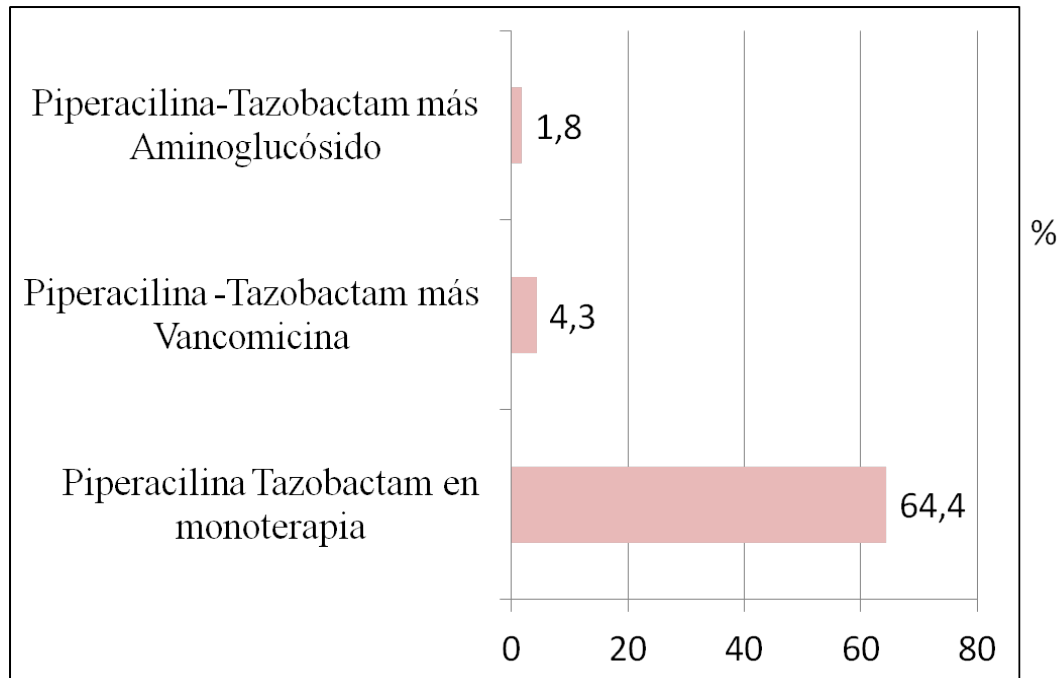
**Figura 6: Origen comunitario *versus* nosocomial según la localización anatómica**

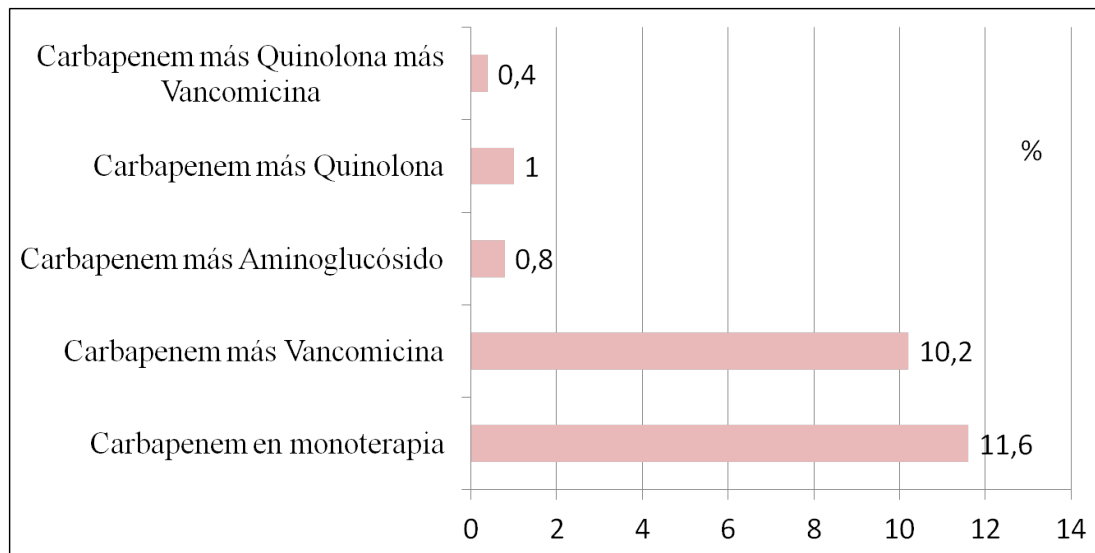
**Figura 7: Origen comunitario *versus* nosocomial según los diagnósticos**

**Figura 8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier (n=210)**

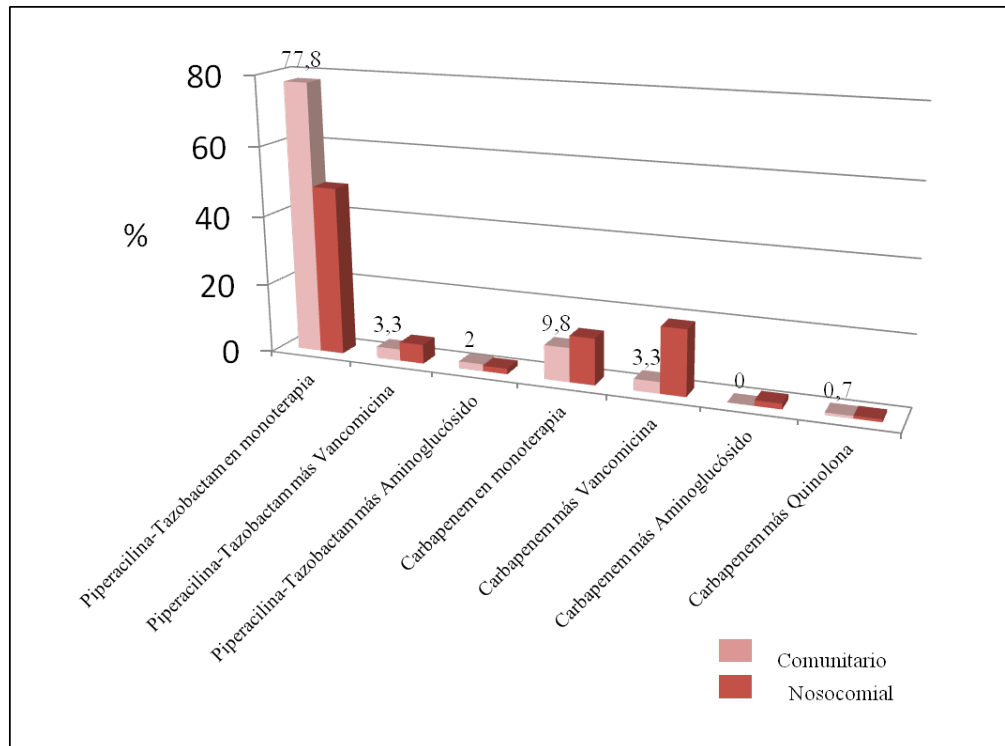
**Figura 9: Antibioterapia empírica al ingreso en la UCI**

**Figura 10: Asociaciones farmacológicas de Piperacilina-Tazobactam y monoterapia**

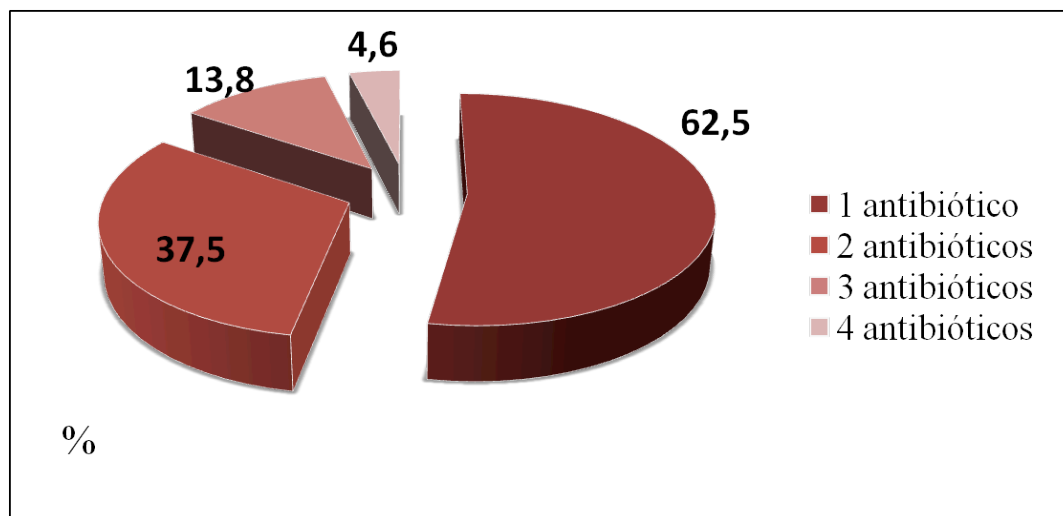


**Figura 11: Asociaciones farmacológicas de Carbapenemas y monoterapia**

**Figura 12: Antibioterapia empírica en función del origen comunitario *versus* nosocomial de la IIA**





**Figura 13: Número de antibióticos administrados previamente a los pacientes**



## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003 Dec;31(12):2742-51.
- (2) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009 Nov;136(5):1237-48.
- (3) Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van GH, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg* 2012;7(1):36.
- (4) Strobel O, Werner J, Buchler MW. [Surgical therapy of peritonitis]. *Chirurg* 2011 Mar;82(3):242-8.
- (5) Hernandez-Palazon J, Fuentes-Garcia D, Burguillos-Lopez S, Domenech-Asensi P, Sansano-Sanchez TV, Acosta-Villegas F. [Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis]. *Med Intensiva* 2013 Oct;37(7):461-7.
- (6) Tridente A, Clarke GM, Walden A, McKechnie S, Hutton P, Mills GH, et al. Patients with faecal peritonitis admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Intensive Care Med* 2014 Feb;40(2):202-10.
- (7) Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De LA, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005 Mar;20(1):46-58.

- (8) Guirao X, Arias J, Badia JM, Garcia-Rodriguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, et al. [Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection]. *Cir Esp* 2010 Feb;87(2):63-81.
- (9) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003 Apr;31(4):1250-6.
- (10) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013 Feb;41(2):580-637.
- (11) Riche F, Gayat E, Collet C, Mateo J, Laisne MJ, Launay JM, et al. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Crit Care* 2013;17(5):R201.
- (12) Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleve Clin J Med* 2007 Aug;74 Suppl 4:S29-S37.
- (13) Monneuse O, Tissot E, Gruner L, Michailard KF, Allaouchiche B, Etienne J, et al. Diagnosis and treatment of spontaneous group A streptococcal peritonitis. *Br J Surg* 2010 Jan;97(1):104-8.
- (14) Hau T. Biology and treatment of peritonitis: the historic development of current concepts. *J Am Coll Surg* 1998 Apr;186(4):475-84.
- (15) Weiss G, Steffanie W, Lippert H. [Peritonitis: main reason of severe sepsis in surgical intensive care]. *Zentralbl Chir* 2007 Apr;132(2):130-7.
- (16) Gauzit R, Pean Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)* 2009 Apr;10(2):119-27.

- (17) Chromik AM, Meiser A, Holling J, Sulberg D, Daigeler A, Meurer K, et al. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg* 2009 Jul;13(7):1358-67.
- (18) Ohmann C, Hau T. Prognostic indices in peritonitis. *Hepatogastroenterology* 1997 Jul;44(16):937-46.
- (19) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29.
- (20) Martin-Lopez A, Castano-Avila S, Maynar-Moliner FJ, Urturi-Matos JA, Manzano-Ramirez A, Martin-Lopez HP. [Tertiary peritonitis: as difficult to define as it is to treat]. *Cir Esp* 2012 Jan;90(1):11-6.
- (21) Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1513-9.
- (22) Alvarez Perez JA, Gonzalez Gonzalez JJ, Baldonado Cernuda RF, Sanz AL, Carreno VG, Jorge Barreiro JJ. [Pyogenic liver abscesses in cancer patients]. *Rev Clin Esp* 2001 Nov;201(11):632-7.
- (23) Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberan J, et al. [Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intraabdominal infections]. *Rev Esp Quimioter* 2005 Jun;18(2):179-86.
- (24) Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984 Jan;86(1):174-93.
- (25) Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000 Jan;32(1):142-53.

- (26) Rodriguez-Bano J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7):935-7.
- (27) Jang JY, Lee SH, Shim H, Choi JY, Yong D, Lee JG. Epidemiology and Microbiology of Secondary Peritonitis Caused by Viscus Perforation: A Single-Center Retrospective Study. *Surg Infect (Larchmt )* 2015 Aug;16(4):436-42.
- (28) van RO, Kiewiet JJ, van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 May;31(5):671-82.
- (29) Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009 Apr;63(4):785-94.
- (30) Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):646-52.
- (31) Pang TC, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC. Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience. *World J Gastroenterol* 2011 Mar 28;17(12):1622-30.
- (32) De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 15;37(2):208-13.
- (33) Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007;39(11-12):947-55.

- (34) Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996 Sep;23(3):486-94.
- (35) Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, Harvey CM, Friedland IR, Dinubile MJ. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6(4):439-48.
- (36) Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005 Jun;55(6):965-73.
- (37) Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006 Jul;58(1):205-10.
- (38) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 Jan 15;50(2):133-64.
- (39) Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003 Mar;31(3):752-7.



- (40) Dupont H, Guilbart M, Ntoubas A, Perquin M, Petiot S, Regimbeau JM, et al. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care* 2015;19:60.
- (41) Riche FC, Dray X, Laisne MJ, Mateo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care* 2009;13(3):R99.
- (42) Koperna T, Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems? *Arch Surg* 1996 Feb;131(2):180-6.
- (43) Tridante A, Clarke GM, Walden A, Gordon AC, Hutton P, Chiche JD, et al. Association between trends in clinical variables and outcome in intensive care patients with faecal peritonitis: analysis of the GenOSept cohort. *Crit Care* 2015;19:210.
- (44) Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM, Laterre PF, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015 Apr;34(2):117-30.
- (45) Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002 Oct;50(4):569-76.
- (46) Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov;54(11):4851-63.
- (47) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Nov 1;180(9):861-6.

- (48) Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care* 2009;13(3):214.
- (49) Powell LL, Wilson SE. The role of beta-lactam antimicrobials as single agents in treatment of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2000;1(1):57-63.
- (50) Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007. *J Antimicrob Chemother* 2009 Jul;64(1):169-74.
- (51) Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010 Sep;8(9):1009-17.
- (52) Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Aug;44(8):2028-33.
- (53) Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care* 2010;14(1):R20.
- (54) Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis* 2007 May;11 Suppl 1:S1-S6.
- (55) Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 Feb;23(2):73-7.

- (56) Montravers P, Dupont H, Bedos JP, Bret P. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med* 2014 Jul;40(7):988-97.
- (57) Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013 Dec;39(12):2092-106.
- (58) Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015 May 21;372(21):1996-2005.
- (59) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008 Jan;36(1):296-327.
- (60) Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now second-line treatment. *J Am Coll Surg* 2010 Jun;210(6):975-83.
- (61) van RO, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 2007 Aug 22;298(8):865-72.
- (62) Singh R, Kumar N, Bhattacharya A, Vajifdar H. Preoperative predictors of mortality in adult patients with perforation peritonitis. *Indian J Crit Care Med* 2011 Jul;15(3):157-63.
- (63) Svanes C, Lie RT, Svanes K, Lie SA, Soreide O. Adverse effects of delayed treatment for perforated peptic ulcer. *Ann Surg* 1994 Aug;220(2):168-75.
- (64) Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on

outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014 Mar 3;18(2):R42.

- (65) Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014;18(3):R87.
- (66) Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S49-S62.
- (67) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- (68) Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care* 2009;13(5):R167.
- (69) Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 Nov;32(11 Suppl):S513-S526.
- (70) Bare M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJ. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22(2):242-8.
- (71) Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 Sep;23(9):682-7.
- (72) Sturkenboom MC, Goettsch WG, Picelli G, in 't V, Yin DD, de Jong RB, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections

leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Oct;60(4):438-43.

- (73) Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991 Nov;214(5):543-9.
- (74) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000 Jul;118(1):146-55.
- (75) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999 Feb;115(2):462-74.
- (76) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010 Apr;38(4):1045-53.
- (77) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1589-96.
- (78) Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003 Oct;29(10):1688-95.
- (79) Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2008 Jun;9(3):335-47.
- (80) Barie PS. The cost of failure. *Surg Infect (Larchmt)* 2008 Jun;9(3):313-5.

- (81) Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008 Apr;14 Suppl 3:15-21.
- (82) Krepel CJ, Gohr CM, Edmiston CE, Condon RE. Surgical sepsis: constancy of antibiotic susceptibility of causative organisms. *Surgery* 1995 May;117(5):505-9.
- (83) Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, De CM, Rios MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006 Dec 1;43(11):1407-14.
- (84) Baquero F, Cercenado E, Cisterna R, de la Rosa M, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al. [Patterns of susceptibility to antibiotics of *Enterobacteriaceae* causing intra-abdominal infection in Spain: SMART 2003 study outcomes]. *Rev Esp Quimioter* 2006 Mar;19(1):51-9.
- (85) Shree N, Arora BS, Mohil RS, Kasana D, Biswal I. Bacterial profile and patterns of antimicrobial drug resistance in intra-abdominal infections: current experience in a teaching hospital. *Indian J Pathol Microbiol* 2013 Oct;56(4):388-92.
- (86) Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect* 2006 Oct;64(2):115-23.
- (87) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Mar;52(3):813-21.
- (88) Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005 Jun 27;165(12):1430-5.

- (89) Gulmez D, Woodford N, Palepou MF, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Jun;31(6):523-6.
- (90) Treitman AN, Yarnold PR, Warren J, Noskin GA. Emerging incidence of *Enterococcus faecium* among hospital isolates (1993 to 2002). *J Clin Microbiol* 2005 Jan;43(1):462-3.
- (91) Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995 Oct;118(4):716-21.
- (92) Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2006 Oct;9(5):454-60.
- (93) Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Aug;18(4):300-5.
- (94) Fortun J, Coque TM, Martin-Davila P, Moreno L, Canton R, Loza E, et al. Risk factors associated with ampicillin resistance in patients with bacteraemia caused by *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2002 Dec;50(6):1003-9.
- (95) Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Jun;58(2):163-70.
- (96) Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000 Oct;13(4):686-707.

- (97) Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Mar;46(3):892-5.
- (98) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1589-96.
- (99) Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospe R, Venet C, et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001 Mar;27(3):503-12.
- (100) Augustin P, Tran-Dinh A, Valin N, Desmard M, Crevecoeur MA, Muller-Serieys C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* post-operative peritonitis: clinical features, risk factors, and prognosis. *Surg Infect (Larchmt)* 2013 Jun;14(3):297-303.
- (101) Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S354-S367.
- (102) Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003 Feb;237(2):235-45.
- (103) Jindal N, Arora S, Pathania S. Fungal Culture Positivity in Patients with Perforation Peritonitis. *J Clin Diagn Res* 2015 Jun;9(6):DC01-DC03.
- (104) Sandven P, Giercksky KE. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 Jul;20(7):475-81.



- (105) Pultz NJ, Stiefel U, Ghannoum M, Helfand MS, Donskey CJ. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization by *Candida glabrata* in adult mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Jan;49(1):438-40.
- (106) Nolla-Salas J, Torres-Rodriguez JM, Grau S, Isbert F, Torrella T, Riveiro M, et al. Successful treatment with liposomal amphotericin B of an intraabdominal abscess due to *Candida norvegensis* associated with a Gore-Tex mesh infection. *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):560-2.
- (107) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):730-7.
- (108) Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care* 2007 Apr;13(2):195-9.
- (109) Bertrand X, Mouchot L, Jebabli M, Bajolet O, Aho S, Blech MF, et al. Trends of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterobacteriaceae*-producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in eastern France: a three-year multi-centre incidence study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Nov;27(11):1113-7.
- (110) Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004 May;57(1):1-7.
- (111) Sanchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol* 2015;6:658.
- (112) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De MA, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10.

- (113) Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993;19(5):265-72.
- (114) Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Feb 15;187(4):347-65.
- (115) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 1;165(7):867-903.
- (116) Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Lopez-Pueyo MJ, Martinez-Pellus A, et al. [Impact of primary and intravascular catheter-related bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in critically ill patients]. *Med Intensiva* 2011 May;35(4):217-25.
- (117) Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001 May 1;32(9):1249-72.
- (118) Garnacho-Montero J, Escoreca-Ortega A, Fernandez-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis* 2015 Apr;28(2):193-8.
- (119) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S165-S193.
- (120) Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012 Mar;18(3):268-81.

- (121) Rodriguez-Bano J, Pascual A. [Multiresistant bacteria, nosocomially or community acquired?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004 Nov;22(9):505-6.
- (122) Seguin P, Fedun Y, Laviolle B, Nesseler N, Donnio PY, Malledant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2010 Feb;65(2):342-6.
- (123) Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 2003 Apr;27(4):379-84.
- (124) Hynninen M, Wennervirta J, Leppaniemi A, Pettila V. Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis. *Langenbecks Arch Surg* 2008 Jan;393(1):81-6.
- (125) Berreta J, Kociak D, Balducci A, De FF, Laplacette MV, Bellido F, et al. [Generalized secondary peritonitis: predictors of in-hospital mortality and survival and mortality evolutive links]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010 Jun;40(2):105-16.
- (126) Bert F, Andreu M, Durand F, Degos F, Galdbart JO, Moreau R, et al. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Jan;22(1):10-5.
- (127) Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002 Mar;89(3):361-7.
- (128) Cercenado E, Torroba L, Canton R, Martinez-Martinez L, Chaves F, Garcia-Rodriguez JA, et al. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 2010 Feb;48(2):456-9.

- (129) Doklestic SK, Bajec DD, Djukic RV, Bumbasirevic V, Detanac AD, Detanac SD, et al. Secondary peritonitis - evaluation of 204 cases and literature review. *J Med Life* 2014 Jun 15;7(2):132-8.
- (130) Kocer B, Surmeli S, Solak C, Unal B, Bozkurt B, Yildirim O, et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Apr;22(4):565-70.
- (131) Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18(4):260-73.
- (132) Werbin N, Haddad R, Greenberg R, Karin E, Skornick Y. Free perforation in Crohn's disease. *Isr Med Assoc J* 2003 Mar;5(3):175-7.
- (133) Sopena F, Lanás A. Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other therapies. *Therap Adv Gastroenterol* 2011 Nov;4(6):365-74.
- (134) Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000 Apr;127(4):370-6.
- (135) Tan KK, Bang SL, Sim R. Surgery for small bowel perforation in an Asian population: predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2010 Mar;14(3):493-9.
- (136) Tan KK, Hong CC, Zhang J, Liu JZ, Sim R. Predictors of outcome following surgery in colonic perforation: an institution's experience over 6 years. *J Gastrointest Surg* 2011 Feb;15(2):277-84.
- (137) Kraemer M, Franke C, Ohmann C, Yang Q. Acute appendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2000 Nov;385(7):470-81.

- (138) Derici H, Kara C, Bozdog AD, Nazli O, Tansug T, Akca E. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. *World J Gastroenterol* 2006 Dec 28;12(48):7832-6.
- (139) Nikfarjam M, Niumsawatt V, Sethu A, Fink MA, Muralidharan V, Starkey G, et al. Outcomes of contemporary management of gangrenous and non-gangrenous acute cholecystitis. *HPB (Oxford)* 2011 Aug;13(8):551-8.
- (140) Date RS, Thrumurthy SG, Whiteside S, Umer MA, Pursnani KG, Ward JB, et al. Gallbladder perforation: case series and systematic review. *Int J Surg* 2012;10(2):63-8.
- (141) Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009 May;35(5):847-53.
- (142) Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996 Aug;31(8):1142-6.
- (143) Gajic O, Urrutia LE, Sewani H, Schroeder DR, Cullinane DC, Peters SG. Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002 Jun;30(6):1187-90.
- (144) Buck DL, Vester-Andersen M, Moller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013 Jul;100(8):1045-9.
- (145) McGillicuddy EA, Schuster KM, Davis KA, Longo WE. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Arch Surg* 2009 Dec;144(12):1157-62.
- (146) Torer N, Yorganci K, Elker D, Sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. *Infection* 2010 Aug;38(4):255-60.

- (147) Theunissen C, Cherifi S, Karmali R. Management and outcome of high-risk peritonitis: a retrospective survey 2005-2009. *Int J Infect Dis* 2011 Nov;15(11):e769-e773.
- (148) Marshall JC. Principles of source control in the early management of sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2010 Sep;12(5):345-53.
- (149) Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, Smith RL, et al. Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"? *Surg Infect (Larchmt)* 2009 Feb;10(1):29-39.
- (150) Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Jul;24(7):443-9.
- (151) Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 2007 Aug;13(8):1144-9.
- (152) Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Champion JP, et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006 Oct;12(10):980-5.

